

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1902-1903 — N° 90

INFLUENCE
DE LA
VOIE D'INTRODUCTION
sur le développement des Effets préventifs et curatifs
DES
SÉRUMS ANTITOXIQUES

Etude Expérimentale

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 27 Décembre 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri BARTHÉLEMY

Né à Birkadem (Algérie), le 29 Août 1879

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire



LYON

TYPOGRAPHIE ET LITHOGRAPHIE J. PRUDHOMME

31, cours Gambetta, 32

1902

INFLUENCE
DE LA
VOIE D'INTRODUCTION
sur le développement des Effets préventifs et curatifs
DES
SÉRUMS ANTITOXIQUES

Etude Expérimentale



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552401_0066

INFLUENCE
DE LA
VOIE D'INTRODUCTION
sur le développement des Effets préventifs et curatifs
DES
SÉRUMS ANTITOXIQUES
Etude Expérimentale

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 27 Décembre 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri BARTHÉLEMY

Né à Birkadem (Algérie), le 29 Août 1879

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire



LYON

TYPOGRAPHIE ET LITHOGRAPHIE J. PRUDHOMME

32, cours Gambetta, 32

1902



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN.
LACASSAGNE	ASSESEUR.
CROLAS	QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique.		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . .		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FOCHIER.
Clinique des maladies des enfants		GAYET.
Physique médicale.		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.		WEILL.
Matière médicale et Botanique.		MONOYER.
Parasitologie.		HUGOUNENQ.
Anatomie		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie		FLORENCE.
Physiologie		LORTET.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie externe.		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		MORAT.
Anatomie pathologique.		TEISSIER.
Médecine opératoire		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.		MAYET.
Médecine légale		TRIPIER.
Hygiène		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie.		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		SOULIER.
		CROLAS.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx . . .	LANNOIS, —
Propédeutique médicale.	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Physiologie.	DOYON, —
Accouchements.	FABRE, —
Botanique	BEAUVISAGE, —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX.	SIRAUD.	BERARD.	VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.	NOVÉ-JOSSERAND.	CHATIN.	CAUSSE, ch...
VALLAS.			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ARLOING, Président; ROQUE Assesseur;
MM. BORDIER et P. COURMONT,, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE — A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES ONCLES — A MES TANTES

A TOUS MES PARENTS

*J'espère pouvoir leur témoigner un jour,
tout mon dévouement et mon affectueuse
reconnaissance, autrement que par les phra-
ses banales d'une dédicace de thèse.*

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING

Correspondant de l'Institut

Professeur de Médecine expérimentale

Directeur de l'Ecole Vétérinaire

Directeur-Inspecteur de l'Institut antituberculeux d'Hauteville

Officier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Nancy

A MONSIEUR LE DOCTEUR RUOTTE

Médecin-Major de 1^{re} classe

Répétiteur à l'Ecole du Service de Santé Militaire,

Dans une communication faite à l'Académie des Sciences le 25 avril 1898, sur le développement des effets immunisants du sérum antidiphtérique, M. le Professeur Arloing montra que: « Dans la lutte contre les effets locaux et généraux de certains produits microbiens, il n'est pas indifférent d'adopter telle ou telle voie pour faire pénétrer le sérum thérapeutique dans l'organisme ». Cette influence très nette de la voie d'introduction sur les effets du sérum dans la diphtérie, l'est aussi dans le charbon symptomatique, ainsi que notre maître a pu le prouver en 1900.

M. le Professeur Arloing nous a chargé d'étudier cette même question pour le sérum antitétanique. Nous avons donc cherché l'influence de la voie d'introduction sur le développement des effets préventifs et curatifs du sérum antitétanique; et c'est le compte rendu de ces expériences sur le tétanos, des expériences de M. le Professeur Arloing sur la diphtérie et le charbon qui fera l'objet de ce travail.

Nous remercions ce savant maître pour la bienveillance qu'il nous a témoignée et les conseils qu'il nous a prodigués pour achever cette étude. Il a mis à notre disposition les nombreuses ressources de son laboratoire et si ce modeste travail n'est pas conforme à l'idée du maître qui l'a inspiré, qu'il veuille bien excuser notre inexpérience d'élève. Nous prions M. le Professeur ARLOING de croire à notre respectueuse reconnaissance.

M. le Docteur DESCOS, préparateur du Cours de médecine expérimentale, a bien voulu nous guider dans nos expériences et nous aider de ses conseils. Nous le remercions vivement de son amabilité et le prions d'accepter ce témoignage de reconnaissance.

Nous remercions aussi M. le professeur P. COURMONT et M. le Dr NICOLAS, chef des travaux, qui nous ont si aimablement accueilli au laboratoire de médecine expérimentale. Qu'ils soient assurés de nos meilleurs sentiments.

M. le Dr NICOLAS, professeur d'anatomie à la Faculté de médecine de Nancy, a bien voulu nous recevoir dans son laboratoire en qualité d'aide d'anatomie. Nous y avons passé la meilleure année de notre vie d'étudiant. Nous nous rappellerons toujours l'attrait de l'enseignement de notre premier maître. Par le charme de ses conversations M. Nicolas sait rapprocher les distances qui séparent le Maître de l'Elève et s'attache ainsi la reconnaissance et l'affection de ceux qui l'entourent. Nous le remercions vivement de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

Nous nous faisons un devoir en terminant notre vie d'étudiant de remercier :

Nos Maîtres de Nancy et de Lyon, tous ceux qui se sont intéressés à nos études et nous ont aidé de leur science et de leurs conseils.

Nos chers Amis les D^{rs} ROUSSEAU et MUSSY pour leur amitié si franche ; nous les prions de croire à notre vive affection.

INTRODUCTION

La sérothérapie, dit Landouzy, est la méthode qui emprunte ses agents et ses moyens thérapeutiques aux sérums. Née d'hier, elle a déjà pris dans la science médicale une importance capitale, qui permet de bien augurer de la prépondérance que cette nouvelle méthode devra exercer désormais dans la thérapeutique des maladies infectieuses.

Nous ne ferons pas l'historique détaillé de cette question, il nous suffira de citer ici quelques noms, nous réservant de voir dans les chapitres suivants, pour chaque maladie, quelles phases a traversées la sérothérapie depuis sa découverte jusqu'à nos jours.

L'idée première de la sérothérapie se trouve dans les pratiques déjà anciennes des transfusions sanguines.

Chauveau entreprit dès 1879, une série d'expériences sur le charbon ; de ses observations il conclut que la partie liquide du sang, débarrassée des bacilles virulents, mais chargée des produits de la virulence crée l'immunité. Richet, qui pourtant revendique pour lui la pensée d'employer le sang des animaux réfractaires à prévenir

ou à affaiblir une maladie, reconnaît que ces travaux de Chauveau lui ont suggéré l'idée de cette méthode. « En 1881, en parlant du sang et des substances chimiques contenues dans le sang, désignées sous le nom très vague de matières extractives, j'indiquai, dit-il, la grande importance de ces substances si peu connues, et je rappelai, à cette occasion, une belle observation toute récente de M. Chauveau sur la résistance des moutons algériens au charbon — alors que les moutons français succombent toujours à l'inoculation charbonneuse, les moutons algériens résistent. Qui sait, disais-je alors, si l'injection du sang d'un mouton algérien à un mouton français ne le rendrait pas rebelle à l'infection charbonneuse ? » — Vu l'existence des travaux de Chauveau, peut-être a-t-on eu tort de dire, ainsi que l'a déjà fait remarquer M. Arloing, que c'est de l'hémathérapie de Maurice Raynaud, Richet et Héricourt, qu'est « née toute armée », la sérothérapie.

En 1889, Ogata et Jasuhara de Tokio parvinrent à donner aux souris l'immunité contre le charbon par l'injection du sérum des animaux réfractaires au charbon: le chien et la grenouille. Ils mirent à profit, avec succès, le sérum et le sang des animaux pour la cure de cette maladie. Mais la présence d'une substance bactéricide dans le sérum d'animaux doués de l'immunité naturelle et les succès qui en sont les conséquences, obtenus par Ogata, ne peuvent être généralisés et constituent une exception. Behring reconnut peu après la publication des auteurs japonais que le sang de certains animaux (souris, rats, chiens), qui jouissent vis-à-vis de la diphtérie d'une immunité naturelle, est impuissant à arrêter

la marche de cette maladie, quand il est injecté à d'autres animaux. Il put, au contraire, obtenir des résultats positifs en se servant du sang des animaux artificiellement immunisés. Behring venait de découvrir la sérothérapie telle que nous la comprenons, aussi contesta-t-il plus tard à Ogata, tout titre à cette découverte.

« C'est à Behring et Kitasato, a dit Roux en 1894, dans
« une communication faite au Congrès de Buda-Pesth,
« que revient la gloire d'avoir doté la science de la mé-
« thode sérothérapique. Car, si la sérothérapie est née
« avec les expériences de Maurice Raynaud, sur le sang
« des génisses inoculées de cow-pox, avec celles de Ri-
« chet et Héricourt sur le sérum des chiens et des lapins
« vaccinés contre une septicémie spéciale, son impor-
« tance n'a été comprise qu'après les travaux de Behring
« et Kitasato sur le tétanos et la diphtérie ».

Leur première publication parut en 1890 et depuis, les travaux ont été nombreux sur ce sujet.

On étudia beaucoup ces deux antitoxines tant dans les laboratoires que dans les hôpitaux. On en créa d'autres, et aujourd'hui la thérapeutique possède de nombreux sérums, plus ou moins actifs, mais que l'on perfectionne chaque jour. M. Arloing ayant montré que la voie d'introduction exerce une influence sur l'efficacité du sérum, certaines antitoxines, peu actives, dans des conditions déterminées, pourront injectées par une autre voie donner des résultats meilleurs.

Ainsi, le sérum antipesteux de Yersin dans les cas graves, donne de meilleurs résultats par l'injection intra-veineuse que par la voie sous-cutanée. Calmette à Oporto remporta de brillants succès par cette méthode et

ajouta « une gloire nouvelle à toute la gloire qui illustrait déjà l'Institut Pasteur ».

Avant de faire des injections de sérum à l'homme, Calmette expérimenta sur la souris et le singe en présence d'une Commission nommée par le ministre de l'Intérieur du Portugal. Il prit des souris et des singes et leur inocula des doses de poison sûrement mortelles en 36 heures pour la souris, en cinq jours pour le singe. Ces animaux reçurent du sérum en quantité variable, 9 heures, 36 heures, 48 heures et même trois jours après. Tous ont résisté, et même les singes qui étaient inoculés si tardivement *à la condition que l'inoculation fut faite dans les veines..* Jusqu'alors on considérait comme à peu près impossible de vacciner les animaux contre la pneumonie pesteuse, après l'infection. Calmette donna cette maladie au lapin (animal très sensible qui prend la pneumonie pesteuse par simple badigeonnage des narines avec un pinceau trempé dans une culture de peste). En inoculant 1 c. c. seulement de sérum antipesteux *dans les veines*, seize heures après, l'animal restait indemne.

Chez l'homme dans les cas de pneumonie pesteuse, il fit aussi des injections intraveineuses avec le même résultat. Depuis, plusieurs médecins préconisent la voie veineuse pour la pneumonie pesteuse, Delearde, Pottevin. Dans les cas graves, Denys et Calmette recommandent une première injection intraveineuse suivie d'injections hypodermiques.

Nous étudierons dans ce travail l'influence de la voie d'introduction sur les effets préventifs et curatifs des sérums antidiphtérique et antitétanique. Le tétanos et la diphtérie sont des maladies qui diffèrent considérablement

de la plupart des autres affections microbiennes, car elles amènent la mort par intoxication, sans pénétration des agents pathogènes dans l'intérieur du corps des animaux qui succombent; il est donc intéressant de les réunir et d'étudier comparativement leur traitement par les antitoxines. Puis dans un troisième chapitre nous étudierons les mêmes phénomènes sur une affection que l'on pourrait rapprocher des deux précédentes, quoiqu'elle leur soit différente. Dans le charbon symptomatique, les lésions locales sont aussi beaucoup plus tapageuses que les lésions générales, on retrouve peu ou pas de bacilles dans le sang; en un mot, c'est une affection que l'on peut regarder comme purement toxique et dans laquelle aussi, le mélange avec le sérum rend inoffensif l'effet très actif des cultures.

CHAPITRE I

Influence de la voie d'Introduction sur le développement des effets préventifs et curatifs de l'antitoxine antitétanique

I. — Historique.

Ogata et Jasuhara avaient pu donner aux souris l'immunité contre le charbon par des injections de sérum recueilli sur des animaux réfractaires au charbon.

Behring continua leurs expériences et s'aperçut bientôt que le sang des animaux qui possédaient une immunité naturelle contre la diphtérie était impuissant à empêcher l'évolution de cette maladie chez d'autres.

Un peu plus tard Behring et Ritasato, en faisant à la poule des injections répétées de toxine tétanique dans le but d'étudier son immunité, remarquèrent que son sérum devenait de plus en plus antitoxique. Ils entrevirent immédiatement l'application thérapeutique que l'on pouvait faire de cette propriété. Ils reprirent la

même expérience sur d'autres animaux, et arrivèrent bientôt à ces conclusions, qui malheureusement par la suite furent reconnues inexactes sur certains points essentiels.

« Le sang d'un lapin immunisé activement contre le tétanos est capable *in vitro* de neutraliser la toxine tétanique. Cette propriété existe, non seulement dans le sang extrait des vaisseaux de l'animal, mais aussi dans le sérum débarrassé de tout élément cellulaire. Elle persiste après la transfusion dans l'organisme d'autres animaux. *L'animal neuf est rendu réfractaire au tétanos, l'animal tétanisé est guéri.* — Elle n'existe pas dans le sang des animaux non rendus réfractaires. »

Ils indiquaient du même coup l'immunisation active, l'immunisation passive qui devaient devenir la *sérothérapie préventive et la sérothérapie curative*.

La publication de ces travaux fut le point de départ de nombreux essais sur la valeur curative du sérum antitétanique en injections sous cutanées. Ces conclusions solidement basées sur l'expérimentation laissaient espérer que l'on se trouvait en possession d'un moyen infaillible de guérison du tétanos. Il fallut en rabattre, et l'on ne tarda pas, malgré les expériences et les assurances répétées de Behring et Kitasato (1), malgré encore les observations italiennes qui semblaient favorables à la sérothérapie antitétanique, à s'apercevoir que si le sérum

(1) Séparément Behring en 1890, Kitasato en 1891, soutiennent qu'une souris, déjà atteinte de contractures tétaniques, est guérie à coup sûr par les injections de sérum antitétanique.

antitoxique jouissait de propriétés antitétaniques préventives incontestables, il ne pouvait rien contre le tétanos déclaré.

En février 1891, Tizzoni et Cattani confirmaient les propriétés antitoxiques du sang des animaux immunisés. Une petite quantité de sérum sanguin d'un chien rendu réfractaire, injecté par voie sous-cutanée à un autre chien le rendait réfractaire à une dose de culture tétanique, virulente au point de déterminer la mort chez un même animal non inoculé.

De même $1/2$ c. c. de ce même sérum sanguin injecté dans le péritoine de souris blanches suffisait à les rendre réfractaires à une dose de culture tétanique cinq fois supérieure à celle qui suffisait pour déterminer la mort chez un même animal non inoculé.

Au point de vue thérapeutique, ces inoculations avaient *toujours été sans effet*. Elles ne sont que préventives et doivent être pratiquées 4 heures au moins avant l'inoculation du virus tétanique.

Quelques mois plus tard, Vaillard, dans une communication faite à la Société de Biologie, reconnaissait l'action préventive du sérum, mais non son action curative. Dans un travail publié en décembre 1890, Behring et Kitasato avaient fait connaître que le sérum des animaux rendus réfractaires au tétanos « injecté à la souris » 24 heures avant l'inoculation d'une culture tétanique, « préserve l'animal dans le présent et lui confère *même* « une *immunité durable*. — Injecté après l'infection à des « souris déjà tétaniques dont plusieurs extrémités sont « contractées et qui semblent devoir mourir dans peu « d'heures, *il guérit* presque à coup sûr et cela si

« rapidement que quelques jours après, les animaux ne paraissent pas avoir été malades. »

Au cours de ses recherches sur l'immunité contre le tétanos Vaillard put vérifier que le sérum des lapins réfractaires à cette maladie jouissait en effet des propriétés toxinicides et préventives signalées par Behring et Kitasato, mais il lui fut impossible de constater les vertus curatives auxquelles ils font allusion. Toutes les injections de sérum pratiquées chez la souris ou le cobaye, après le début des accidents tétaniques, n'ont produit aucun résultat.

Malgré cette communication de Vaillard, Kitasato en août 1891, au Congrès d'Hygiène tenu à Londres affirmait le pouvoir préventif et curateur du sérum chez la souris. En 1892, Behring continuait à affirmer les propriétés curatives du sérum antitétanique, en s'appuyant sur des expériences très discutables, tandis que Kitasato, lui, commence à douter de la guérison du tétanos par les injections de sérum antitoxique et il reconnaît que le traitement est souvent impuissant lorsqu'il n'est appliqué qu'après l'apparition des symptômes tétaniques.

De bonne heure on eût l'idée d'employer cette nouvelle méthode sérothérapique pour le traitement du tétanos chez l'homme. C'est en 1891, qu'on fit pour la première fois une injection sous-cutanée de sérum antitétanique. Il s'agissait d'un enfant du service de Baginski (de Berlin) qui fut traité par Kitasato : l'injection fut trop tardive, le pouvoir antitoxique du sérum n'avait pas été déterminé et il est à peu près certain que la quantité de sérum injectée fut trop faible, l'enfant mourut. Puis en Italie, 8 cas de tétanos d'intensité moyenne (in-

cubation 8 à 15 jours) furent traités par le sérum de Tizzoni et Cattani — tous les malades guérissent.

Mais à côté de ces succès, combien d'insuccès ! Aussi trouve-t-on dans un travail publié dans les Annales de l'Institut Pasteur au commencement de 1893, par Roux et Vaillard, la constatation de notre faiblesse à enrayer la marche du tétanos déclaré.

« A la lecture de toutes ces dernières publications sur
« la sérumthérapie du tétanos on est frappé de ce que les
« guérisons semblent devenir plus difficiles à mesure que
« les essais se multiplient et que l'activité du sérum
« augmente. Au début, avec le sérum de lapins simple-
« ment rendus réfractaires au tétanos et non hypervac-
« cinés, les résultats étaient excellents avec de très faibles
« doses. Aujourd'hui avec un sérum thérapeutique
« d'une activité de dix millions, ils sont satisfaisants. »
Et ces auteurs ajoutent : « Ce que nous disons ici n'est
« pas une critique adressée à une méthode dont la
« découverte a excité notre admiration, nous voulons
« seulement faire sentir combien actuellement est néces-
« saire une expérimentation systématisée. Il faut savoir
« ce que donne la sérumthérapie sur les animaux pour
« pouvoir l'appliquer à l'homme dans les meilleures
« conditions. » Ce que disaient si justement Roux et
Vaillard en 1893, nous verrons plus loin qu'il était
nécessaire de le redire en 1902 et de se servir de cette
phrase des maîtres pour entreprendre ce travail.

Ces auteurs produisirent expérimentalement le tétanos chez les animaux d'expérience (rats) en leur injectant soit de la toxine toute préparée, soit le microbe tétanique. Les conclusions principales de leur travail sont les suivantes :

« 1° *Le sérum antitoxique prévient sûrement le tétanos,*
« même à doses extrêmement petites, lorsqu'il est injecté
« avant la toxine tétanique.

« 2° Lorsque le sérum est injecté en même temps que
« la toxine on observe toujours un tétanos local, même
« quand la quantité de sérum est très grande.

« 3° Lorsque le sérum est injecté après la toxine,
« mais avant l'apparition de tout symptôme tétanique, il
« y a toujours un tétanos local. La dose de sérum néces-
« saire pour empêcher la mort, est d'autant plus forte
« que celui-ci est injecté plus tard après l'infection.
« Après un certain temps écoulé, variable avec les ani-
« maux, la *prévention n'est plus possible*, même avec de
« grandes quantités de sérum.

« 4° Le tétanos est plus ou moins rapide et par con-
« séquent plus ou moins facile à prévenir, suivant le
« lieu où l'injection de la toxine est faite.

« 5° Lorsque l'infection est produite par le bacille
« tétanique pullulant dans les tissus, la prévention
« dépend encore de la quantité de sérum injectée et du
« temps écoulé entre le moment de l'infection et celui
« de l'intervention. Elle échoue le plus souvent quand
« les animaux sont inoculés de façon à ce qu'ils aient un
« tétanos à marche rapide. Elle peut réussir dans les infec-
« tions lentes et encore, dans ces cas, la prévention n'est
« elle pas toujours définitive, si n'on enlève pas le foyer.
« La maladie qui paraissait enrayée peut reprendre son
« cours et la mort survenir après des temps très longs. »

Donc on ne peut guérir le tétanos déclaré. *Le sérum est préventif.* Les statistiques à cette époque donnent 44 p. % de mortalité. Sur 18 cas : 8 morts.

Tizzoni et Cattani, à la fin de la même année et au commencement de 1894, publièrent de nouvelles expériences qui venaient confirmer en partie celles de Vailard, cependant leurs résultats semblaient meilleurs au point de vue des guérisons.

« Les injections de sérum ont toujours été suivies de guérisons, quand le *traitement a commencé aussitôt après la première apparition des symptômes morbides*. Il donne en revanche *des résultats un peu moins certains* et beaucoup plus lents quand on ne l'institue qu'au moment où les symptômes locaux ont atteint leur apogée et commencent déjà à s'étendre; enfin il est infructueux lorsque le tétanos s'est déjà généralisé.

Ils avaient aussi remarqué que la quantité de sérum nécessaire pour guérir un animal est au moins 1000 ou 2000 fois plus considérable que la plus faible quantité suffisante pour lui conférer l'immunité avant l'infection.

On peut donc conclure que l'antitoxine détruit le poison qu'elle rencontre dans le corps, mais est sans action sur les lésions déjà faites.

Cependant avec les injections de sérum, Tizzoni et Cattani obtenaient chez l'homme 30 o/o de guérisons, chiffre qui représente précisément le chiffre de la mortalité ordinaire du tétanos traité par les autres médications.

Et, lorsque l'on consulte les observations publiées à cette époque, on est frappé de rencontrer à l'étranger un nombre considérable de guérisons, alors qu'en France les succès se comptent. Sur 76 cas réunis par Delvincourt, nous trouvons 41 guérisons; or 52 de ces cas sont italiens, allemands ou anglais — 36 guérisons, soit les

deux tiers. Parmi les 19 cas français — 8 guérisons, soit moins de la moitié.

À la fin de 1896 la question en restait là indécise, avec des résultats contradictoires, quand parut une note insérée dans la *Deutsche Medizin, Wochenschrift*, augmentant encore le trouble qui régnait. La maison Meister Lucius et Brüning, de Höchst-sur-Mein, tenait à la disposition des médecins et des vétérinaires un sérum préparé par Behring et Knorr, au moyen duquel il était possible de guérir *le tétanos confirmé* chez l'homme et chez le cheval. Le sérum était délivré à l'état sec, à la dose curative de 5 grammes. Behring et Knorr recommandaient l'injection dans les veines (une première observation d'injection intraveineuse chez l'homme est relatée par Roux et Vaillard, 1893). Le sérum agit ainsi plus complètement et plus vite. On gagne 24 heures sur l'injection sous-cutanée. Si l'on fait l'injection sous la peau, on ne peut compter sur le succès, dans les cas aigus, que si l'on intervient dans les 36 premières heures après l'écllosion du tétanos. »

Peut-être cette fois possédait-on enfin un sérum curateur. Nocard entreprit alors de résoudre expérimentalement cette question. Il rendit compte de ses travaux à la séance de l'Académie de Médecine du 20 juillet 1897. Le 1^{er} juillet W. Donitz publiait dans *Deutsche Medizin Woch*, des expériences de contrôle sur la valeur du sérum de la fabrique de Höchst et il terminait ainsi son étude : « 45 à 53 heures après l'apparition des premières manifestations tétaniques une injection était faite dans le péritoine. La moitié des animaux ont survécu; ce résultat démontre absolument le pouvoir curatif du

sérum, car dans les conditions ordinaires, un animal qui présente de la raideur de la jambe est sûrement perdu. »

Nocard fit expérimenter le sérum de la maison allemande. Metchnikoff lui trouva un pouvoir antitoxique égal et même quelquefois inférieur à celui de l'Institut Pasteur, puis Nocard commença sur les chevaux une série d'expériences restées célèbres. « L'injection intraveineuse de sérum antitétanique, dit-il dans ses conclusions, est impuissante à enrayer la marche de la maladie, même quand la dose d'antitoxine est le double de celle indiquée comme curative. L'injection intraveineuse d'une dose considérable de sérum antitoxique est impuissante à enrayer l'évolution du tétanos provoqué par une dose de toxine toujours mortelle pour les témoins, même quand cette injection est pratiquée 24 heures avant l'apparition des premiers symptômes. Si l'on intervient 48 heures avant, on a beaucoup de chances de sauver le patient, mais il faut injecter de fortes doses de sérum et faire l'injection dans les veines. »

Nocard, on le voit, recommande aussi la voie veineuse, mais c'est à M. Arloing que revient l'honneur d'avoir le premier entrepris des expériences comparatives régulières pour montrer la différence que les voies d'introduction peuvent exercer sur les effets ultérieurs des sérums antitoxiques employés à titre curatif.

Les conclusions définitives de Nocard sont :

1° L'antitoxine est un très infidèle moyen de thérapeutique curative; 2° c'est un merveilleux agent de thérapeutique préventive. Une très faible dose de sérum suffit à empêcher l'apparition du tétanos, quand l'in-

jection est faite, même sur la peau, peu de temps après que l'animal a reçu la dose de toxine toujours mortelle pour les témoins. Nous sommes dès maintenant définitivement fixés sur la valeur des injections sous-cutanées, au point de vue curatif : les résultats sont bien aléatoires.

Le poison se fixe de bonne heure et le sérum ne neutralise que les toxines encore libres. Il faut agir rapidement si l'on veut avoir quelques chances de succès. En 1898, Bienwald fit des injections *intraveineuses*; le poison circulant dans le sang est ainsi rapidement neutralisé. Il eut de bons résultats.

Wasserman et Takaki, au moins de janvier de cette même année avaient montré que la toxine tétanique se fixait avec une prédilection très nette et très rapidement sur les cellules du système nerveux central. Roux et Borrel reprirent ces expériences pour en faire une étude plus complète. Ils parvinrent eux aussi à surprendre la grande affinité du poison tétanique pour la cellule nerveuse. La toxine mise dans le cerveau chez un animal immunisé détermine le tétanos. « Chez un lapin immunisé, capable de supporter sans malaise de la toxine à doses massives sous la peau ou dans les veines, capable aussi de fournir une antitoxine active, les cellules nerveuses sont encore sensibles à la toxine. » Si le tétanos se déclare dans ces cas, c'est que l'antitoxine n'a pu se propager jusqu'aux centres nerveux, le poison et le contre-poison n'ont pu se rencontrer. A. Marie a montré que la toxine pouvait suivre les filets nerveux, les cellules nerveuses. Si le sérum est si souvent sans effet dans le tétanos déclaré, c'est que l'antitoxine qui circule

dans le sang neutralise bien le poison qui s'y trouve, mais ne peut atteindre la substance nerveuse. Puisque son rôle est de protéger les régions qui ont échappé à l'action du poison, il faut donc le porter directement là où il doit agir : dans le cerveau.

Roux et Borrel injectèrent alors à des cobayes tétanisés du sérum dans le cerveau. Leurs expériences ont été très souvent citées déjà, voici les conclusions : *Les cobayes au sérum dans le cerveau ont leur tétanos arrêté*, les contractures restent limitées à une patte ou aux deux pattes, suivent l'heure de leur intervention. Un mois après, les cobayes sont bien portants, mais les contractures persistent encore. Sur les 45 cobayes ainsi traités 35 ont survécu, tandis que 2 seulement ont survécu sur 17 traités, par de plus grandes quantités de sérum sous la peau, 17 cobayes témoins sont morts. Il ne suffit pas de donner de l'antitoxine, il faut la mettre au bon endroit. La première communication de ces expériences eut lieu au Congrès de Madrid, le 12 avril 1898. Puis parut un article plus complet dans les *Annales de l'Institut Pasteur*. « Quelques gouttes de sérum antitétanique, disent Roux et Borrel, guérissent mieux le tétanos que de grandes quantités introduites dans le sang ou dans la peau. L'antitoxine portée dans le cerveau protège la moelle supérieure, alors que la moelle inférieure est déjà atteinte par le poison, mais elle ne défait pas les lésions accomplies, les contractures établies au moment de l'intervention persistent longtemps; » l'injection intraveineuse ne sauve pas les animaux tétaniques, si l'empoisonnement des parties supérieures de la moelle est fait, la mort ne peut être évitée. Il y a un

temps après lequel l'antitoxine ne peut rien, quelle que soit la façon dont elle est employée. L'injection intracrânienne augmente la période d'intervention efficace ». Donc, quand on n'avait pas à intervenir pour un tétanos généralisé, mais seulement chez un animal dont le train postérieur seul était pris, on était en droit d'espérer une guérison complète par cette méthode. Nous possédions de cette façon un sérum curateur dans certaines conditions.

On appliqua vite cette nouvelle méthode en clinique et le 26 avril 1898 on faisait dans le service du professeur Quenn, la première injection intracérébrale d'antitoxine.

Nocard répéta sur le cobaye les expériences de Roux et Borrel et obtint des résultats partiellement semblables. Il eut même l'occasion de traiter un chien atteint accidentellement de tétanos. Quand Nocard reçut ce chien, le début de la maladie remontait à 3 jours, l'état de l'animal était désespéré. Un membre écrasé était complètement gangréné par suite de l'application d'un pansement trop serré et le tétanos battait son plein. Il amputa le membre sphacélé et injecta à l'animal dans chaque hémisphère 5 cc. de sérum. Contre toute attente, le chien guérit. Cependant, Nocard soigna plus tard de la même façon des chevaux devenus tétaniques et il ne put obtenir de guérisons, malgré des injections intracérébrales faites dès l'apparition de la première contracture.

Après la publication de Roux et Borrel, on avait entrepris des expériences de contrôle. Fonseca, quelques mois après, présentait une note à la Société de Biologie. Il s'était servi d'une toxine qui tuait les lapins à la dose moyenne de 3 cc. par kilogramme d'animal, avec une

période d'incubation de 2 à 3 jours. Le sérum provenait de l'Institut Pasteur. « J'ai inoculé, dit-il, 3 séries de
« lapins dans le tissu cellulaire sous-cutané et à diffé-
« rents endroits ; j'ai fait varier l'intervention thérapeu-
« tique, selon la technique de Roux et Borrel, de 10 heu-
« res à 4 jours après la déclaration du tétanos. En aucun
« cas, je n'ai réussi à sauver les animaux, même quand
« la partie antérieure de la moëlle épinière n'était pas
« encore atteinte. Le temps d'incubation varie chez les
« différents lapins dans des limites assez larges, même
« quand ceux-ci sont inoculés dans les mêmes condi-
« tions. Si, dans ce cas, nous appliquons le traitement
« cérébral aux plus atteints, on observe qu'ils meurent
« souvent plus vite que les témoins. Il me semble donc
« qu'il n'y a aucun intérêt à faire des inoculations céré-
« brales de sérum antitétaniques dans le traitement du
« tétanos aigu chez le lapin. »

Puis les expériences se continuant, devant tous ces insuccès, on ne tarda pas à trouver une nouvelle voie d'introduction du sérum. Nocard avait remarqué que les chevaux qui avaient été guéris, avaient reçu l'injection de sérum non dans la substance cérébrale, mais dans les ventricules (écoulement par le trocart de liquide céphalo-rachidien).

Borrel essaya de porter le sérum non dans le cerveau même, mais dans *l'espace sous-arachnoïdien*, en communication avec les ventricules. Il ne put obtenir la guérison de cobayes tétanisés.

A la même époque, mais sans connaître l'existence de ces travaux, Sicard (en avril 1898) faisant des recherches expérimentales sur la valeur du liquide céphalo-rachi-

dien comme voie médicamenteuse, injecta par voie intrarachidienne du sérum antitétanique. Il n'obtint pas plus de guérisons qu'avec la méthode intracérébrale, au contraire; « d'expériences trop longues à développer, « dit-il, à la Société de Biologie, et qui ont porté sur « des chiens, nous pouvons conclure que si l'injection « directement cérébrale d'antitoxine, s'est toujours montrée active, là où n'agissait pas l'injection sous-arachnoïdienne de cette antitoxine à même dose ou à dose supérieure, il est cependant possible d'enrayer l'évolution des accidents et d'obtenir la survie des animaux « par l'inoculation seulement sous-arachnoïdienne d'antitoxine, mais à la triple condition : d'intervenir dès le début des accidents ; d'inoculer l'antitoxine à très haute dose (50 à 60 cc. de sérum chez des chiens de 8 à 10 kilogrammes) et de la pousser par la voie lombaire. « L'inoculation sous-cutanée de ces mêmes quantités de sérum à des chiens témoins, reste inefficace. »

La voie sous-arachnoïdienne se montrait donc préférable à la voie sous-cutanée. Blumenthal et Jacob, Ransom, Tsuzuki reprirent ces expériences, mais n'eurent pas de succès plus grands. Blumenthal et Jacob, en présence des résultats peu satisfaisants des injections sous-cutanées et intra-veineuses, essayèrent de porter l'antitoxine, sinon directement dans la substance cérébrale, au moins le plus près possible de celle-ci. Ils choisirent la voie sous-arachnoïdienne (Duralinfusion) et voici leurs résultats. Dans tous les cas, les expériences faites sur la chèvre furent complètement négatives et ils ne constatèrent pas la moindre influence sur la marche des phénomènes morbides. Ils se crurent autorisés à cette conclusion : la

toxine tétanique est déjà trop solidement fixée dans le système nerveux central, à l'apparition des phénomènes tétaniques, pour que l'on puisse l'éloigner à l'aide de cette méthode.

Alors ils firent une tentative avec la méthode de Roux et Borrel et eurent le même insuccès. Ils trépanèrent une chèvre et injectèrent, quelques jours après l'opération, de la toxine tétanique dans le flanc; à la première apparition des contractures directement dans le cerveau une forte dose d'antitoxine (die 2.000 fache Menge). La maladie n'en suivit pas moins son cours et 16 heures après l'injection d'antitoxine dans le cerveau, l'animal mourait.

Et l'on pourrait citer ainsi beaucoup d'expériences contradictoires, mais il est facile de s'apercevoir que toutes les méthodes annoncées avec des succès brillants ont vu, après des séries d'expériences, leurs statistiques diminuer. La voie sous-cutanée, curative d'abord avec Behring et Kitasato, Tizzoni et Cattani, n'est plus maintenant que préventive. La voie intracérébrale ne semble plus donner au point de vue curatif de meilleurs résultats que la précédente, alors qu'elle paraissait la méthode de choix en 1898. La voie sous-arachnoïdienne n'a pas donné à Blumenthal les résultats annoncés par Sicard.

Nous nous trouvons donc en présence de nombreuses méthodes pour introduire dans l'organisme le sérum antitétanique, ou plutôt, nous avons le choix, quand nous voulons injecter de l'antitoxine à un tétanique, entre plusieurs voies. Quelle est la meilleure? Certes, il est prouvé, maintenant, et c'est la conclusion bien nette qui ressort de la lecture de cet historique, que la sérothérapie du tétanos est préventive, peu ou pas curative.

« La sérothérapie préventive du tétanos est chose faite.
« Remarquez, dit Landouzy, que j'appuie sur l'épithète
« préventive. C'est que, en dépit de ce qu'avaient fait
« primitivement espérer les injections massives de sérum,
« — usitées beaucoup en Italie, — nous n'en sommes
« encore qu'au traitement préventif. La sérothérapie
« curative est toute entière à reprendre ; pour le tétanos,
« comme pour la rage, si nous pouvons prévenir la
« maladie à l'avant-veille de son éclosion, la thérapeuti-
« que nouvelle nous laisse désarmés contre la maladie
« déclarée. L'individu en suspicion voit, après avoir reçu
« une injection d'antitoxine tétanique, tomber ses con-
« génères à l'écurie ou à l'hôpital, tandis que lui, traité
« préventivement, résiste au mal. »

Il est donc intéressant de savoir quelle est la voie qui nous permettra d'agir le plus rapidement sur le tétanos déclaré ou en voie d'évolution, qui nous donnera une immunité plus grande avec une même dose donnée. Beaucoup d'auteurs ont étudié cette question, mais aucun n'a encore fait une étude systématique. Nous avons cru bien faire en traitant, par les différentes voies proposées, des animaux, mis dans un même état d'infection, soumis au même régime, par conséquent, dans un même état de résistance, recevant toujours une même dose minima de sérum. En un mot, nous nous sommes surtout efforcé de nous placer dans des conditions rigoureusement identiques, de façon à avoir des résultats en tous points comparables.

Dans le compte rendu de ces expériences, nous aurons l'occasion de faire allusion aux travaux de nombreux auteurs qui ont étudié cette question de la curabilité du

tétanos par la sérothérapie, et nous verrons que nos résultats présentés à la Société de Biologie, en juillet 1902, sont les mêmes que ceux indiqués par M. le professeur Vallas, au Congrès de chirurgie (octobre 1902), au point de vue clinique.

II. — Expériences originales sur l'influence de la voie d'introduction dans le développement des effets de l'antitoxine tétanique.

L'animal qui a servi à nos expériences a toujours été le lapin, animal plus maniable que la souris ou le cobaye, et qui, par sa sensibilité moindre à la toxine comme à l'antitoxine, permet une étude plus facile des différenciations de leurs effets.

Nous avons employé la toxine tétanique, qui sert à l'Institut bactériologique du professeur Arloing, à la préparation des chevaux pour la fabrication du sérum antitétanique. La toxine de notre provision s'est toujours montrée extrêmement active, puisque, au début, comme à la fin de nos expériences, elle amenait la mort du cobaye de 500 grammes, en quatre jours, à la dose de $1/10,000$ de centimètre cube. Pour le lapin, la dose que nous avons trouvé sûrement mortelle, est $1/4$ de c.c. par kilogramme de poids vif; c'est cette dose que nous avons injectée à tous nos animaux (après les avoir pesés avec le plus grand soin), toujours par la voie sous-cutanée, pour nous rapprocher le plus possible des conditions habituelles de production du tétanos chez l'homme.

Le sérum antitétanique nous a été fourni par l'Institut Pasteur; pour ne faire usage que d'un sérum ayant la même valeur, nous avons fait une provision, par le mélange de plusieurs flacons, qui nous a servi pendant tout le cours de nos expériences.

Ce sérum était introduit — avec évidemment toutes les précautions en usage en bactériologie — *a)* sous la peau de la cuisse gauche (la cuisse droite recevant la toxine); *voie sous-cutanée*; *b)* dans la grande cavité péritonéale : *voie péritonéale*; *c)* dans une des veines marginales de l'oreille ; *voie intraveineuse*; *d)* dans la substance cérébrale par piqure directe des hémisphères, après trépanation : *voie intercérébrale*. Ces injections, comme l'ont d'ailleurs bien établi Roux et Borrel, sont faciles et permettent, en général sans grands dangers, l'introduction d'assez fortes quantités de sérum (1); *e)* sous l'arachnoïde crânienne : *voie sous-arachnoïdienne*. Après trépanation du crâne, à l'aide d'une fine aiguille incurvée assez longue pour aller porter le sérum loin de l'orifice de perforation des méninges; grâce à cette précaution, et en poussant l'injection d'une façon extrêmement lente, on peut faire pénétrer par cette voie de grosses quantités de sérum. La voie lombaire, préconisée par Sicard comme plus efficace, ne pouvait être employée chez le lapin, pas plus que certains procédés employés en clinique. Stintzing fait les injections de sérum antitétanique dans

(1) Nous n'avons, en effet, eu que très peu d'accidents sur le grand nombre de lapins trépanés. Deux hématomes et encore la deuxième hémorragie est survenue après la quatrième injection intracérébrale.

le canal rachidien après avoir retiré une certaine quantité de liquide.

Dans une première série d'expériences, nous avons étudié l'influence de la voie d'introduction sur les effets préventifs de l'antitoxine, en injectant le sérum 24 heures avant la toxine, comme lorsqu'on veut déterminer le pouvoir antitoxique d'un sérum antitétanique. Dans une seconde série, nous avons étudié ses effets curatifs en injectant le sérum : *a*) immédiatement après; *b*) 24 heures après (période d'incubation); *c*) 40 heures après (fin de la période d'incubation, début de celles des contractures); *d*) 48 heures après (tétanos confirmé) l'injection de la toxine.

1. — Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets préventifs du sérum antitétanique

Les lapins reçoivent par différentes voies une dose de sérum correspondant à $1/10.000.000$, $1/1.000.000$, $1/500.000$, $1/100.000$, $1/10.000$ de leur poids; ils sont divisés en 5 lots suivant la voie d'introduction du sérum, 3 animaux n'ayant pas reçu de sérum servent de *témoins*. 24 heures après le sérum, *chaque lapin reçoit sous la peau de la cuisse droite 1/4 de centimètre cube de toxine, par kilogramme de poids vif.*

T É M O I N S

Lapin n° 1

Poids 2250 gr. Début des contractures au bout de **Mort** en 108 h.
46 heures. — Tétanos généralisé (4 jours 1/2)
en 78 heures.

Lapin n° 2
Poids 2250 gr. Début au bout de 42 heures. — Téta- **Mort** en 156 h.
nos généralisé en 95 heures. (6 jours 1/2)

Lapin n° 3
Poids 2400 gr. Début au bout de 40 heures. — Téta- **Mort** en 7 j.
nos généralisé en 70 heures.

VOIE SOUS-CUTANÉE.

Lapin n° 4
Poids 2090 gr. 1/10.000.000 Début des contractures au bout de 42
de son poids heures. — Tétanos généralisé au bout
de sérum. de 120 heures (5 jours), persistant
et s'accroissant pendant plus de 5
jours. **Mort** en 10 j. 1/2.

Lapin n° 5
Poids 2150 gr. 1/1.000.000 Début des contractures au bout de
50 heures. — Tétanos généralisé en
7 jours 1/2, restant stationnaire
pendant 3 jours, puis rétrocedant
peu à peu. **Survie.**

Lapin n° 5 bis
Poids 2300 gr. 1/500.000 Début des contractures au bout de
50 heures. — Tétanos généralisé en
7 jours 1/2, restant stationnaire pen-
dant 2 jours, puis rétrocedant assez
rapidement. **Survie.**

Lapin n° 6
Poids 2380 gr. 1/100.000 Début des contractures au bout de
36 heures, augmentant un peu pen-
dant 2 jours, puis restant station-
naires pendant une huitaine de
jours, pour rétroceder ensuite. Mais
jamais de tétanos généralisé. En
somme tétanos très léger. **Survie.**

Lapin n° 7
Poids 2430 gr. 1/10.000 Pas le moindre symptôme de tétanos,
Survie.

Immunisation absolue (absence complète de symptômes de tétanos), avec une dose de sérum égale à 1/10.000 de leur poids.

Immunisation imparfaite (accidents tétaniques plus ou moins graves, mais n'aboutissant pas à la mort), avec des doses égales à 1/500.000 et 1/1.000.000 du poids.

VOIE PÉRITONÉALE.

Lapin n° 8

Poids 1950 gr.	1/10.000.000	Début des contractures au bout de 48 heures. — Tétanos généralisé au bout de 90 heures.
----------------	--------------	---

Mort en 108 h. (4 jours 1/2).

Lapin n° 9

Poids 1980 gr.	1/1.000.000	Début des contractures au bout de 48 heures. — Tétanos généralisé au bout de 96 heures, persistant pendant 18 heures. Mort en 114 h.
----------------	-------------	---

Lapin n° 10

Poids 2030 gr.	1/100.000	Début des contractures au bout de 48 heures. — Tétanos généralisé en 96 heures. Mort en 114 h.
----------------	-----------	---

Lapin n° 11

Poids 2050 gr.	1/10.000	Pas le moindre symptôme de tétanos.
----------------	----------	-------------------------------------

Survie.

Immunisation absolue avec une dose de sérum égale à 1/10.000 du poids. — Les autres doses de sérum n'ont produit aucune immunisation, le lapin qui a reçu 1/100.000 de sérum a eu un tétanos aussi rapide que les autres.

VOIE INTRA VEINEUSE.

Lapin n° 12

Poids 2180 gr. 1/10.000.000 Début des contractures au bout de son poids 44 heures. — Tétanos généralisé au bout de 5 jours, restant stationnaire pendant 5 jours, puis s'atténuant peu à peu, très lentement. **Survie.**

Lapin n° 13

Poids 2130 gr. 1/1.000.000 Début des contractures au bout de 48 heures. — Tétanos généralisé au bout de 5 jours, persistant pendant 36 heures. **Mort** en 6 j. 1/2.

Lapin n° 14

Poids 2360 gr. 1/100 000 Pas de symptôme de tétanos. **Survie.**

Lapin n° 15

Poids 2420 gr. 1/10.000 Pas le moindre symptôme tétanique. **Survie.**

Immunisation absolue avec une dose de sérum égale à 1/100.000 du poids.

Immunisation imparfaite (accidents tétaniques graves, mais n'aboutissant pas à la mort), avec une dose égale à 1/10.000.000 du poids.

VOIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE.

Lapin n° 16

Poids 2290 gr. 1/10.000.000 Début des contractures au bout de son poids 46 heures. — Tétanos généralisé en 70 heures, persistant pendant 4 jours, **Mort** en 7 j. 1/2.

Lapin n° 16 bis

Poids 2160 gr. 1/10.000.000 Début des contractures au bout de 50 heures. — Tétanos généralisé en 65 heures, persistant près de 6 jours. **Mort** en 8 j. 1/2.

Lapin n° 17		
Poids 2100 gr.	1/1.000.000	Début des contractures au bout de 70 heures, augmentant très lentement. — Tétanos généralisé au bout de 12 jours seulement, persistant 1/2 journée. Mort en 12 j. 1/2.
Lapin n° 17 bis		
Poids 2180 gr.	1/1.000 000	Début des contractures au bout de 45 heures. — Tétanos généralisé en 60 heures. Mort en 5 j. 1/2.
Lapin n° 18		
Poids 2100 gr.	1/100.000	Début des contractures au bout de 46 heures. — Tétanos généralisé en 70 heures. Mort en 5 j. 1/2.
Lapin n° 18 bis		
Poids 2260 gr.	1/100.000	Début des contractures au bout de 55 heures, augmentant légèrement pendant 3 jours, puis restant stationnaires pendant 7 jours pour diminuer ensuite lentement. Survie.
Lapin n° 19		
Poids 2300 gr.	1/10.000	Pas le moindre symptôme tétanique. Survie.
Lapin n° 19 bis		
Poids 1750 gr.	1/10.000	Pas le moindre symptôme tétanique. Survie.

Immunisation absolue avec une dose de sérum égale à 1/10.000 du poids.

Immunisation imparfaite avec une dose égale à 1/100.000. Avec toutes les autres doses, mort plus ou moins rapide, même une fois avec 1/100.000 du poids. Résultats peu satisfaisants.

VOIE INTRACÉRÉBRALE.

Lapin n° 20		
Poids 1980 gr.	1/10.000.000	Mort accidentellement au bout de de son poids 48 heures à la suite d'un volumineux de sérum. hématome intracranien.
		Mort accident.
Lapin n° 20 bis		
Poids 1820 gr.	1/10.000.000	Début des contractures au bout de 42 heures, puis évolution très rapide. — Tétanos généralisé vers la 60 ^e heure, et mort peu après.
		Mort en 63 h.
Lapin n° 21		
Poids 1730 gr.	1/1.000.000	Début des contractures au bout de 45 heures. — Tétanos généralisé en 60 heures. Mort en 108 h. (4 j. 1/2.
Lapin n° 21 bis		
Poids 1980 gr.	1/1.000.000	Aucun symptôme tétanique. Survie.
Lapin n° 22		
Poids 1870 gr.	1/100.000	Début des contractures au bout de 48 heures, augmentant assez lente- ment et aboutissant en plus de 5 jours au tétanos généralisé.
		Mort en près de 6 jours.
Lapin n° 22 bis		
Poids 1820 gr.	1/100.000	Début des contractures au bout de 90 heures seulement, augmentant pendant 3 jours, mais n'aboutissant pas au tétanos généralisé. Puis rétrocession assez rapide des phéno- mènes tétaniques. Survie.
Lapin n° 23		
Poids 2060 gr.	1/10.000	Pas de symptômes tétaniques. Mais

mort de diarrhée, au bout de six jours (1). **Mort** accident.

Lapin n° 23 bis

Poids 1940 gr. 1/10.000 Pas de symptôme tétanique. Mais mort de diarrhée au bout de 4 jours.

Mort accident.

Absence complète de symptômes de tétanos avec une dose de sérum égale 1/10.000 du poids. Immunisation imparfaite avec 1/100.000 dans un cas — évolution assez lente de la maladie dans l'autre (lapin 22) — Survie d'un lapin qui avait reçu 1/1.000.000 de son poids (lapin 21 bis), tandis que l'autre lapin qui avait reçu la même quantité de sérum présente un tétanos à évolution normale. — Tétanos généralisé vers la 60^{me} heure.

CONCLUSIONS. — De la comparaison de ces diverses expériences, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° *Quelle que soit la voie d'introduction*, l'immunisation des lapins a été *absolue* (absence complète de symptômes de tétanos) avec une dose de sérum égale à 1/10 000 de leur poids. Mais en utilisant la *voie intraveineuse*, cette

(1) Nous avons constaté que tous nos lapins tétaniques avaient une forte diarrhée, et que ceux qui guérissaient du tétanos guérissaient aussi de leur diarrhée. Cependant certains avaient une diarrhée assez forte sans phénomènes tétaniques et mourraient de cette diarrhée. — Ce trouble s'étant montré d'une manière constante, il eut été bien intéressant d'en trouver la cause. Malheureusement nous n'avons pas eu le temps d'approfondir ce sujet. Peut-être s'agit-il des effets des toxones ou de la partie non neutralisée de la toxine par le sérum. Toxones qui s'élimineraient par la voie intestinale ou agiraient d'une façon particulière sur les éléments sécrétoires et moteurs de l'intestin.

immunisation absolue peut être obtenue avec une dose de sérum dix fois plus petite (lapin 14);

2° Par les *voies sous-cutanée et intraveineuse*, on a pu obtenir une immunisation *imparfaite* (accidents tétaniques plus ou moins graves, mais n'aboutissant pas à la mort), avec des doses égales à 1/1 000 000 (lapin 5) et 1/10 000 000 (lapin 12) du poids. Par les *voies sous-arachnoïdienne et intracérébrale*, les résultats ont été moins favorables, bien que par cette dernière on ait eu une immunisation absolue (lapin 21 *bis*) avec 1/1 000 000 du poids. Enfin, la *voie péritonéale* s'est montrée nettement inférieure aux précédentes; non seulement il ne s'est produit aucune immunisation avec une dose de sérum inférieure à 1/10 000 du poids, mais encore le lapin qui avait reçu 1/100 000 de son poids de sérum, a eu un tétanos extrêmement rapide, amenant la mort en 114 heures!

3° La voie d'introduction ne semble pas avoir eu d'influence sur la *durée de la période d'incubation*: c'est entre la 40^e et la 50^e heure après l'injection de la toxine que se sont manifestées les premières contractures, sauf pour les deux lapins 17 (voie sous-arachnoïdienne) et 22 *bis* (voie intracérébrale), chez lesquels la période d'incubation s'est prolongée pendant 70 et 90 heures (1).

(1) Nous n'avons pas recherché pendant combien de temps le sérum était préventif, ni si l'immunité pouvait être durable, nous avons toujours opéré sur les doses minima de sérum. Du reste, dit Violette « la sérothérapie antitétanique, pour être préventive, ne « devra pas se contenter d'une seule injection même assez considé-
« rable de sérum; elle devra répéter ces injections pendant plu-
« sieurs jours si elle ne veut pas rester impuissante. »

De même, dans le cas d'immunisation imparfaite, la voie d'introduction ne paraît avoir exercé aucune influence sur la *marche des symptômes* ; tout semble dépendre uniquement de la quantité de sérum injectée ; c'est ainsi qu'avec des doses suffisantes de sérum et quelle que soit la voie d'introduction, nous avons obtenu des tétanos qui, même une fois généralisés, se sont prolongés pendant plusieurs jours, et ont même pu rétrocéder pour aboutir à la guérison. Fonseca avait précédemment noté un fait à peu près semblable, en cherchant si le cerveau pouvait être immunisé par des injections intracérébrales d'antitoxine. En inoculant $1/2$ cc. d'antitoxine dans le cerveau des lapins, et 48 heures après $1/4$ ou $1/8$ dans le cerveau d'une toxine concentrée ($1/4$ de cette toxine tue le lapin en quelques minutes), les phénomènes tétaniques intermittents commencent 5 à 10 heures après l'inoculation, ils se répètent pendant la première journée, diminuent le deuxième jour et finissent par disparaître et les animaux guérissent.

II. — Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets curatifs du sérum Antitétanique.

Chaque animal ayant reçu sous la peau de la cuisse droite $1/4$ de centimètre cube par kilogramme de toxine tétanique était ensuite traité par une dose de $1/10.000$ de son poids de sérum (dose que nous avons vu donner une immunisation absolue par n'importe quelle voie). Ce sérum était injecté par différentes voies : A) immédiatement après la toxine ; B) 24 heures après (pendant la période d'incubation) ; C) 40 heures après, c'est-à-dire à

la fin de la période d'incubation, et au début de celle des contractures; D) 48 heures après, c'est-à-dire alors que les phénomènes tétaniques, bien qu'encore à leur début, étaient d'une netteté hors de contestation (tétanos confirmé). Enfin les résultats obtenus n'ayant pas été favorables, nous avons recherché si des effets curatifs ne pourraient pas être acquis avec des doses élevées et répétées de sérum, injectées à partir de la 40^e heure (expérience E) et de la 48^e heure (expérience F) après l'injection de la toxine. Dans chaque expérience un animal était gardé comme témoin, la puissance de la toxine étant ainsi vérifiée chaque fois.

A. — SÉRUM INJECTÉ IMMÉDIATEMENT APRÈS LA TOXINE (1)

VOIE D'INTRODUCTION	NUMÉRO d'ordre	POIDS des lapins	OBSERVATIONS	RÉSULTATS
Témoin	1	1800 gr.	Début des contractures au bout de 39 heures. Tétanos généralisé vers la 80 ^e heure.	Mort en 85 h.
Voie sous-cutanée.....	2	1520	Patte droite un peu raide au bout de 46 heures, restant ainsi, même avec légère augmentation jusqu'au 6 ^e jour; puis diminution assez rapide des symptômes.	Survie.

(1) Les expériences A et B, dans lesquelles le sérum a été injecté avant l'apparition de tout symptôme tétanique, pourraient très bien prendre place dans l'étude des effets préventifs du sérum; c'est d'ailleurs ainsi que l'on comprend en clinique le traitement préventif du tétanos. Si nous les avons placées ici, avec l'étude des propriétés curatives, c'est pour rendre plus nette la progression dans l'inefficacité du sérum, à mesure qu'on l'injecte un temps plus long après la toxine.

VOIE D'INTRODUCTION	NUMÉROS d'ordre	POIDS des lapins	OBSERVATIONS	RÉSULTATS
Voie péritonéale.....	3	1820	Début des contractures au bout de 50 heures ; les phénomènes tétaniques augmentent légèrement pendant une huitaine de jours (lapin forme un peu le demi-cercle, marche difficilement), puis s'atténuent et disparaissent peu à peu.	Survie.
Voie intraveineuse.....	4	1810	Pas le moindre symptôme de tétanos.	Survie.
Voie s/-arachnoïdienne.	5	1510	Début des contractures au bout de 52 heures. Les symptômes augmentent très légèrement, et finissent par aboutir à la mort au bout de 10 jours.	Mort en 11 j. 1/2.
Voie intracrânée.....	6	1680	Pas le moindre symptôme de tétanos.	Survie.

Immunisation absolue par la voie intraveineuse et intracrânée. — Immunisation imparfaite (accidents tétaniques plus ou moins graves, mais n'aboutissant pas à la mort) par les voies sous-cutanée et péritonéale. Le lapin qui avait reçu le sérum par la voie sous-arachnoïdienne est mort d'un tétanos à évolution très lente, une certaine quantité de sérum a pu être perdue pendant l'injection.

A. Marie avait constaté, en 1898, que lorsqu'on injecte de la toxine dans une patte, et dans l'autre du sérum, l'animal présente tout d'abord quelques signes légers de tétanos qui ne tardent pas à se dissiper complètement dès que le sérum a pu effectuer sa diffusion dans l'organisme. Nous avons, en effet, constaté ce fait pour les voies sous-cutanée et péritonéale, mais on remarquera qu'il ne se produit rien de semblable quand on injecte le sérum dans le sang ou dans le cerveau.

B. — SÉRUM INJECTÉ 24 HEURES APRÈS LA TOXINE

VOIE D'INTRODUCTION	NUMÉRO d'ordre	POIDS des lapins	OBSERVATIONS	RÉSULTATS
Témoin.....	1	2550 gr.	Début des contractures au bout de 40 heures. Marche rapide des symptômes aboutissant à la mort en 72 heures.	Mort en 72 h.
Voie sous-cutanée.....	2	2130	Début des contractures au bout de 56 heures, augmentant très légèrement pendant 3 jours, puis diminuant peu à peu, assez rapidement.	Survie.
Voie péritonéale.....	3	1870	Début des contractures au bout de 48 heures; très légère augmentation 2 jours après; puis diminution lente des symptômes tétaniques.	Survie.
Voie intraveineuse.....	4	1900	Pas le moindre phénomène de tétanos.	Survie,
Voie s/-arachnoïdienne.	5	1770	Début des contractures au bout de 46 heures. Augmentation très légère pendant 2 jours; puis amélioration rapide.	Survie
	5 bis	1880	Début des contractures au bout de 70 heures. Augmentation insensible pendant 5 jours; puis amélioration très rapide.	Survie.
Voie intracérébrale....	6	1810	Ébauche de contractures au bout de 70 heures, n'augmentant pas, et diminuant au bout de 5 jours.	Survie.

Pas le moindre symptôme à la suite de l'injection intraveineuse. Le lapin au sérum dans le cerveau a présenté un tétanos très bénin. Les autres ont survécu après un tétanos dont l'évolution a été à peu près identique, quelle qu'ait été la voie d'introduction du sérum.

C. — SÉRUM INJECTÉ 40 HEURES APRÈS LA TOXINE

VOIE D'INTRODUCTION	NUMÉRO d'ordre	POIDS des lapins	OBSERVATIONS	RÉSULTATS
Témoin	1	1730 gr.	Début des contractures vers la 36-40 ^e heure. Symptômes tétaniques augmentent alors rapidement.	Mort en 68 h.
Voie sous-cutanée.....	2	2790	Début des contractures vers la 36-40 ^e heure. Symptômes tétaniques augmentent alors très rapidement.	Mort en 64 h.
Voie péritonéale.....	3	2960	Début des contractures vers la 36-40 ^e heure. Tétanos généralisé vers la 110 heure, persistant 3 jours.	Mort en 8 j
Voie intraveineuse.....	4	2300	Début des contractures seulement vers 70 ^e heure. Augmentation extrêmement légère pendant 2 jours; puis persistance des symptômes pendant une semaine, et diminution progressive.	Survie.
Voie s-arachnoïdienne .	5	2260	Début des contractures vers la 36-40 ^e heure. Tétanos généralisé au bout de 73 heures, aboutissant assez rapidement à la mort.	Mort en 97 h.
Voie intracérébrale....	6	2240	Début des contractures vers la 36-40 ^e heure. Tétanos généralisé au bout de 115 heures, aboutissant rapidement à la mort.	Mort en 125 h.

Un seul cas de survie : à la suite de l'injection intraveineuse de sérum. Le tétanos du lapin qui a reçu du sérum par la voie péritonéale a eu une évolution lente. — La mort est survenue rapidement chez le lapin qui a reçu le sérum sous la peau et celui qui l'a reçu sous l'arachnoïde.

D. — SÉRUM INJECTÉ 48 HEURES APRÈS LA TOXINE

VOIE D'INTRODUCTION	NUMÉRO d'ordre	POIDS des lapins	OBSERVATIONS	RÉSULTATS
Témoin	1	1380 gr	Début des contractures au bout de 40 heures. Tétanos généralisé en 50 heures, aboutissant rapidement à la mort.	Mort en 62 h.
Voie sous-cutanée,.....	2	1880	Début des contractures au bout de 42 heures. Tétanos généralisé en 4 jours, persistant pendant près de 2 jours.	Mort en près de 6 jours (140 h.)
Voie sous-cutanée,.....	2 bis 1	1800	Début des contractures au bout de 40 heures. Tétanos généralisé en 72 heures, persistant près de 24 heures.	Mort en 94 h.
Voie péritonéale,.....	3	1870	Début des contractures en 40-43 heures. Tétanos généralisé au bout de 75 heures.	Mort en 92 h.
Voie péritonéale,.....	3 bis 1	1890	Début des contractures en 45 heures. Tétanos généralisé au bout de 80-82 heures.	Mort en 94 h.
Voie intraveineuse,.....	4	1790	Début des contractures en 40 heures environ. Evolution très rapide des symptômes.	Mort en 60 h. environ.
Voie intraveineuse,.....	4 bis	1830	Début des contractures en 40-42 heures. Tétanos généralisé au bout de 72 heures, persistant environ 48 heures.	Mort en 120 h. (5 jours).
Voie intraveineuse	4 ter 2	1820	Début des contractures en 42-45 heures. Tétanos généralisé au bout de 72 heures, persistant près de 24 heures.	Mort en 90 h.
Voie arachnoïdienne ...	5	1760	Début des contractures en 45 heures environ. Tétanos généralisé au bout de 72 heures, mais se maintenant pendant 4 jours.	Mort en 7 jours
Voie arachnoïdienne...	5 bis	1700	Début des contractures en 45 heures environ. Augmentation légère des symptômes tétaniques pendant 5 jours ; puis amélioration progressive	Survie.

1 La quantité de sérum injecté a été, pour ce lapin, portée à 1/500 de son poids.
2 La quantité de sérum injecté a été, pour ce lapin, portée à 1/1000 de son poids.

VOIE D'INTRODUCTION	NUMÉRO d'ordre	POIDS des lapins	OBSERVATIONS	RÉSULTATS
Voie s/-arachnoïdienne.	5 ter	1850	Début des contractures au bout de 40 heures. Tétanos généralisé en 72 heures, et mort rapide. Mais accident pendant l'injection du sérum : le lapin se détache brusquement ; issue de la substance cérébrale ; quantité de sérum injectée absolument inconnue.	Mort en 90 h.
Voie intracérébrale....	6	1790	Début des contractures en 45 heures environ. Tétanos généralisé au bout de 95 heures, persistant pendant 8 jours 1/2 avec même une légère diminution passagère des symptômes vers le 5 ^e jour.	Mort en 12 j. 1/2
Voie intracérébrale.....	6 bis	1680	Début des contractures en 40-43 heures. Tétanos généralisé au bout de 72 heures, aboutissant rapidement à la mort.	Mort en 90 h.
Voie intracérébrale	6 ter (1)	1850	Début des contractures au bout de 40 heures. Tétanos généralisé au bout de 85 heures, aboutissant très rapidement à la mort.	Mort en 94 h.
1 La quantité de sérum injectée a été, pour ce lapin, portée à 1/1000 de son poids.				

Un seul cas de survie : Voie sous-arachnoïdienne. Chez un autre lapin qui a reçu le sérum par la même voie (lapin 5) la mort n'est survenue qu'au bout de 8 jours. — Voie intracérébrale : un cas où la mort n'arrive qu'après 12 jours 1/2. — Voie intraveineuse : un tétanos qui a duré 5 jours. — Voie sous-cutanée : une mort après 6 jours.

**E. — SÉRUM INJECTÉ A DOSES RÉPÉTÉES A PARTIR DE LA
40^e HEURE APRÈS L'INJECTION DE TOXINE (1)**

VOIE d'introduc- tion	NUMÉRO d'ordre	POIDS des lapins	INJECTIONS DE SÉRUM	OBSERVATIONS	RÉSULTATS
Témoin	1	1950 ^{gr.}	O	Début des contractures en 40-42. Tétanos généralisé en 72 heures, persistant un peu plus d'un jour.	Mort en 99 h.
Voie sous-cutanée	2	2060	Au bout de 40 h., 3 cc. — 48 h., 1 cc. 1/2 — 72 h., 2 cc. — 96 h., 4 cc. En tout : 10 1/2 cc. = 1/200 de son poids.	Début des contractures seulement vers la 50 ^e heure. Augmentation légère des symptômes pendant 24 h., puis état stationnaire, et enfin diminution progressive, très lente.	Survie
Voie péritonéale	3	2260	Au bout de 40 h., 3 cc. — 48 h., 2 cc. — 72 h., 2 cc. — 96 h., 4 cc. En tout : 11 cc. = 1/208 de son poids.	Début des contractures vers 40-42 heures. Augmentant progressivement pour aboutir en 96 heures au tétanos généralisé	Mort en 5 jours (120 h.)
Voie intravei- neuse	4	2150	Au bout de 40 h., 3 cc. — 48 h., 3/4 cc. — 72 h., 1/2 cc. — 96 h., 2 cc. En tout : 6 cc. 1/4 = 1/340 de son poids environ.	Début des contractures seulement vers la 50 ^e heure. Augmentation extrêmement légère pendant 5 ou 6 jours, puis diminution des symptômes, assez rapide.	Survie
Voie sous- arachnoïd.	5	1800	Au bout de 40 h., 1 cc. — 48 h., 1,2 cc. — 72 h., 1/2 cc. — 96 h., 1 cc. En tout : 3 cc. = 1/600 de son poids.	Début des contractures en 46-48 heures. Puis phénomènes augmentent à peine pendant 2 ou 3 jours, puis diminuent très rapidement. En somme, symptômes tétaniques à peine ébauchés.	Survie

(1) 48 heures après la toxine, peu de lapins sont atteints, les autres ont un très léger début, la patte un peu raide ne traîne pas. — Il semblerait que le sérum a retardé l'apparition des symptômes tétaniques.

VOIE d'introduc- tion	NUMÉRO d'ordre	POIDS des lapins	INJECTION DE SÉRUM	OBSERVATIONS	RÉSULTATS
Voie intracéré- brale	6	1600	Au bout de 40 h., 1 cc. — 48 h., 1/2 cc. — 72 h., 1/2 cc. — 96 h., 1 cc. En tout : 3 cc. = 1/553 de son poids.	Début très léger des contrac- tures vers la 40 ^e heure. Mais les phénomènes en restent là et ne subissent pas d'augmentation. Mal- heureusement, la dernière injection de sérum déter- mine une hémorrhagie in- tracérébrale à laquelle le lapin succombe au bout de 24 heures.	Mort en 5 jours (accidentelle- ment sans phénomènes té- taniques).
Voie intracéré- brale et sous-cutanée	7	1900	Au bout de : 40 h., 1 cc. dans cerveau. 40 h., 3 cc. sous la peau. 48 h., 1/2 cc. dans cerveau. 48 h., 2 cc. sous la peau. 72 h., 1/2 cc. dans cerveau. 72 h., 1 cc. 1/2 sous la peau. 96 h., 1 cc. dans cerveau. 96 h., 2 cc. 1/2 sous la peau. En tout : 12 cc. (3 dans cerveau ; 9 sous la peau) = 1/500 de son poids.	Début des contractions en 46-48 heures. Augmenta- tion légère pendant une huitaine de jours, puis per- sistance des symptômes téta- niques qui n'ont en somme jamais été accentués. Dimi- nution très lente.	Survie

Injecté à doses élevées et répétées, le sérum a amené la guérison des animaux dans tous les cas, sauf par la voie péritonéale. Presque pas de symptômes tétaniques à la suite de l'injection sous-arachnoïdienne. — Très peu de symptômes après l'injection intraveineuse.

Van Leyden, à la suite d'une communication faite par Jacob, à la Société de Médecine interne de Berlin, le 20 novembre 1899, sur un cas de guérison du tétanos à la suite d'une injection d'antitoxine dans le canal rachidien, dit qu'il serait bon d'associer les injections intrarachidiennes d'antitoxine aux injections sous-cutanées de la même substance, pour éviter que la moëlle reçoive de nouvelles quantités de toxine par l'intermédiaire du sang.

F. — SÉRUM INJECTÉ A DOSES RÉPÉTÉES A PARTIR DE LA
48^e HEURE APRÈS L'INJECTION DE LA TOXINE

VOIE d'introduc- tion	NUMÉRO d'ordre	POIDS des lapins	INJECTION DE SÉRUM	OBSERVATIONS	RÉSULTATS
Témoin	1	1950gr.	Voir l'expérience précédente (D).		Mort en 99 h.
Voie sous-cutanée	2	1650	Au bout de 48 h., 2 cc. — 60 h., 2 cc. — 72 h., 4 cc. — 84 h., 1 cc. — 96 h., 4 cc. — 120 h., 5 cc. En tout : 18 cc. de sérum = 1/90 de son poids.	Début vers la 42-45 ^e heure. Puis augmentation des phé- nomènes tétaniques aboutis- sant en 95 heures au té- tanos généralisé, qui per- siste encore pendant 1 j. 1/2.	Mort en 130 h. (5 jours 1 1/2).
			Au bout de 48 h., 2 cc. — 60 h., 2 cc. En tout : 4 cc. de sérum = 1/500 de son poids.	Début des contractures vers la 40 ^e heure. Symptômes progressant rapidement ; tétanos généralisé en 60- 65 heures, aboutissant ra- pidement à la mort.	Mort en 71 h.
Voie péritonale	3	2050	Au bout de 48 h., 2 cc. — 60 h., 2 cc. — 72 h., 2 cc. En tout : 7 cc. de sérum = 1/270 de son poids.	Début des contractures vers la 40 ^e heure. Tétanos géné- ralisé au bout de 72 heures, aboutissant rapidement à la mort.	Mort en 80 h. environ.
Voie intravei- neuse	4	1900	Au bout de 48 h., 2 cc. — 60 h., 2 cc. — 72 h., 2 cc. En tout : 7 cc. de sérum = 1/270 de son poids.	Début des contractures vers la 40 ^e heure. Tétanos géné- ralisé au bout de 72 heures, aboutissant rapidement à la mort.	Mort en 80 h. environ.
Voie sous- arachnoid.	5	2160	Au bout de 48 h., 1 cc. — 60 h., 1 cc. — 72 h., 1 cc. — 84 h., 1 cc. — 96 h., 1 cc. — 120 h., 1 cc. En tout : 6 cc. de sérum = 1/360 de son poids.	Début des contractures en 42-45 heures. Puis aug- mentation. A la 84 ^e heure, tout le train de derrière est un peu tétanique, mais à partir de ce moment les symptômes tétaniques s'ar- rêtent, puis diminuent peu à peu.	Survie
Voie intra- cérébrale	6	2240	Au bout de 48 h., 1 cc. — 60 h., 1 cc. — 72 h., 1 cc. — 84 h., 1 cc. — 96 h., 1 cc. — 120 h., 1 cc. En tout : 6 cc. de sérum = 1/373 de son poids.	Début des contractures vers la 40 ^e heure. Augmentation progressive des symptômes ; tétanos généralisé vers la 96 ^e heure, persistant encore pendant une soixantaine d'heures.	Mort en 150 h. (6 jours 1/2)

CONCLUSIONS. — 1° Injecté immédiatement ou 24 heures après la toxine, le sérum à la dose de 1/10.000 du poids des animaux, *quelle que soit la voie d'introduction* a empêché l'apparition ou considérablement atténué l'évolution du tétanos. Les résultats les plus complets ont été obtenus par *les voies intraveineuse et intracérébrale*.

2° Injecté à la fin de la période d'incubation ou au début de celles des contractures, le sérum, toujours à la même dose, n'a empêché la mort *que par la seule voie intraveineuse*: les autres animaux ont même eu un tétanos assez rapide. Mais employé à des doses élevées et répétées il a amené la guérison des animaux, avec tétanos très léger, *par toutes les voies d'introduction, sauf la voie péritonéale*.

3° Injecté en pleine période tétanique, le sérum, *quelles que soient la voie d'introduction et la dose employées*, semble incapable de guérir le tétanos. Les 4 lapins injectés par la voie intraveineuse ont eu un tétanos rapide. La voie intracérébrale, sur laquelle nous comptons beaucoup, ne nous a pas donné les heureux résultats obtenus par Roux et Borrel: sur 4 lapins inoculés par cette voie, 4 sont morts, 2 il est vrai avec un tétanos assez lent, avec une survie de 6 jours et demi et de 12 jours et demi. Mais la voie sous-arachnoïdienne nous a fourni des résultats inattendus: sur 4 lapins, 2 sont morts, l'un avec un tétanos rapide (90 heures), l'autre avec un tétanos lent (7 jours), et 2 ont survécu; *ce sont donc là 2 cas de guérison de tétanos confirmé*; les seuls que nous ayons obtenus, et tous les deux par la voie sous arachnoïdienne.

Sans vouloir transporter sur le terrain clinique des résultats expérimentaux, surtout inconstants, obtenus

chez le lapin, on pourrait peut-être considérer ces deux succès comme un encouragement à ne pas abandonner complètement chez l'homme la voie sous-arachnoïdienne; aujourd'hui surtout que la méthode des injections intrarachidiennes (la voie lombaire ayant été démontrée plus efficace par Sicard) est parfaitement réglée, et permettrait l'introduction facile de doses élevées et répétées de sérum antitétanique.

On n'oubliera pas non plus que, tant que le tétanos n'est pas absolument confirmé, soit dans la période d'incubation, soit même au début de celle des contractures, *la voie intraveineuse nous a donné des résultats très supérieurs à toutes les autres voies*, et qu'elle peut procurer, par conséquent, un mode d'action rapide, facile, efficace et sans danger. Cliniquement, d'ailleurs, la voie intraveineuse a déjà été employée chez l'homme un assez grand nombre de fois, dans des cas graves, avec un certain succès. L'injection intraveineuse est peut-être la méthode d'avenir (Lœper et Openheim).

Nous n'avons pas expérimenté les autres voies proposées; elles n'ont du reste jamais donné de résultats. Gibier dans une note présentée à l'Académie des Sciences, a affirmé que le sérum antitétanique introduit dans *l'intestin* des cobayes n'immunise point ces animaux.

G. Carrière en 1899, n'a pu obtenir de meilleurs résultats en introduisant dans le *tube digestif* des animaux du sérum antitétanique. Nous sommes convaincus, dit-il, que l'injection de sérum antitétanique dans le tube digestif, n'immunise pas les animaux contre le tétanos. Les résultats sont toujours les mêmes, quelles que soient les doses injectées (elles ont varié entre 60 et 250 cc). Ils ont

aussi été identiques, que l'injection ait été unique et massive, ou qu'elle ait été fractionnée et échelonnée en 1 à 2 mois.

Le sérum des animaux qui avaient ingéré les antitoxines ne possédait aucune propriété antitoxique, ni pour les animaux de même espèce, ni pour ceux d'espèces différentes.

Il est une autre voie qui n'a pas été expérimentée mais dont Lemonnier parle dans sa thèse. Marie a montré que le poison tétanique chemine par les nerfs. S'il peut accessoirement pénétrer dans le sang d'où il est extrait par les cellules nerveuses, il suit surtout le trajet des nerfs pour être, au bout d'un certain nombre d'heures, fixé par les cellules nerveuses de l'axe cérébro-spinal. Il serait donc intéressant de savoir si l'antitoxine peut suivre aussi rapidement ce chemin pour aller neutraliser la toxine fixée par les cellules de la moëlle épinière et du bulbe.

Nous n'avons pas non plus étudié la voie épidurale préconisée par Cathelin en 1901 ; cette voie d'introduction donnerait de meilleurs résultats que la voie sous-arachnoïdienne, mais on ne cite pas encore d'injections de sérum antitoxiques par cette méthode.

Nous ne chercherons pas, en terminant cette étude expérimentale, à expliquer pourquoi certaines méthodes, basées sur des déductions rationnelles, et qui, même, semblaient nécessaires, ne donnent pas de meilleurs résultats. La toxine se fixe sur les cellules du système nerveux central, il faut donc porter près de ces cellules l'antitoxine ; et, cependant, l'antitoxine « mise au bon endroit » n'agit pas. Si la toxine tuait la cellule nerveuse

en se fixant à elle, on pourrait comprendre pourquoi l'antitoxine n'agit pas, mais la cellule nerveuse n'est pas détruite puisque son activité se manifeste par des contractures. Ces contractures n'indiquent pas non plus la dernière activité de la cellule en tant que force physiologique, elles ne sont pas l'effort agonique de ces éléments puisque dans les cas de guérison le système nerveux central du sujet récupère toutes ses fonctions. De plus, MM. Courmont, Doyon et Paviot n'ont jamais constaté d'altérations des cellules nerveuses de sujets tétaniques.

Erlich admet dans le protoplasma l'existence de « chaînes latérales » qui, dans les conditions physiologiques, servent à la nutrition cellulaire. Ces chaînes latérales sont douées d'une grande affinité chimique pour certaines toxines, la toxine tétanique particulièrement. Ces chaînes latérales meurent à la suite de l'intoxication tétanique. L'antitoxine, en présence de la toxine ne peut alors plus rien, puisque les organes chargés de la recevoir n'existent plus. Les chaînes latérales n'étant qu'une partie du protoplasma de la cellule, celle-ci n'est pas détruite dans son ensemble et on comprend ainsi son activité.

De plus, Ransom a pu montrer que si la toxine avait une affinité spéciale pour la cellule nerveuse, il n'en était pas de même de l'antitoxine. La toxine, après une injection intracérébrale, passe seulement en partie dans la circulation : une partie importante reste fixée dans le système nerveux central et peut y être montrée longtemps ; après une grande partie du poison injecté ne peut plus être décelé. L'antitoxine, au contraire, passe

presque complètement par l'espace sous-arachnoïdien dans la circulation ; ainsi, 24 heures après l'injection, toute l'antitoxine injectée se trouve approximativement dans le sérum sanguin.

De même, l'antitoxine injectée dans l'espace sous-arachnoïdien n'entraîne pas une augmentation de la puissance neutralisante de la substance nerveuse, elle passe complètement dans le sang.

Une autre question se pose tout naturellement à la fin de ce travail. Quelles sont les raisons de l'échec du sérum antitétanique au point de vue curateur, quelles sont les différences qui le séparent, à ce point de vue, du sérum antidiphtérique, dont le succès thérapeutique n'est plus contestable ?

MM. Courmont, Doyon et, avant eux, Nocard, se sont déjà posés cette question et ils répondent : « Qu'il est infiniment probable que le sérum antitétanique agit aussi efficacement que le sérum antidiphtérique ; la différence des résultats provient du moment où est pratiquée l'injection. Le sérum antitoxique exerce d'autant mieux son action thérapeutique, qu'il est injecté plus rapidement après l'inoculation des microbes spécifiques ou après l'absorption des toxines sécrétées par ces microbes. Le sérum antidiphtérique n'a pas d'action curative, s'il est appliqué trop tardivement ; seulement, la fausse membrane est un témoin palpable du début de l'intoxication diphtérique ; elle permet de faire le diagnostic précoce et d'intervenir à temps.

Dans le tétanos, au contraire, quand nous constatons ce que nous appelons les premiers symptômes de la maladie, il est déjà trop tard pour intervenir ; ces premiers

symptômes sont les manifestations de l'intoxication déjà réalisée et, si la quantité de toxine absorbée est suffisante (ou la toxine suffisamment active), rien ne pourra enrayer les effets de l'intoxication qui s'est effectuée silencieusement depuis plusieurs jours. Cette période de l'apparition des contractures pourrait correspondre à l'apparition de l'hypothermie dans l'intoxication diphtérique expérimentale.

Il est donc logique d'admettre que les deux sérums agissent de même; seule l'impossibilité de faire le diagnostic du tétanos avant l'apparition des contractures est la cause de l'échec du sérum antitétanique en thérapeutique.

RAPPORT DE M. VALLAS AU CONGRÈS DE CHIRURGIE 1902 :

Voie intracérébrale.....	Dangereuse
Voie sous-arachnoïdienne.	Mortalité 65 o/o
Voie sous-cutanée.....	Mortalité 39 o/o

« Voie veineuse paraît destinée à rendre des services surtout dans les cas où la violence et la rapidité de l'intoxication imposent la nécessité d'agir vite ».

CHAPITRE II

Influence de la Voie d'Introduction sur le développement des effets préventifs et curatifs du sérum antidiphtérique

Historique

« Après les noms de Klebs et Löffler qui ont trouvé
« le bacille, et ceux de Roux et Yersin qui ont trouvé la
« toxine, celui de Fraenkel, dit Lépine, a sa place dans
« l'histoire des découvertes qui ont conduit à la séro-
« thérapie. »

Dans le cours de l'année 1890, C. Fraenkel et Behring, s'efforçaient, chacun de leur côté, d'immuniser des animaux contre la diphtérie. C'est Fraenkel qui réussit le premier.

Dans un article paru dans le courant de l'année 1890, dans le *Berliner Klin. Wochenschrift*, il annonce qu'il a immunisé des cobayes vis-à-vis de la diphtérie. Mais il y a dans ses conclusions des conditions qui paraissaient alors, enlever à sa découverte toute valeur curative. Il avait injecté sous la peau du ventre des cobayes, 10 c. c. de cul-

ture de bacille de Löffler, chauffé pendant une heure à 65°, 70° ; ces animaux n'étaient immunisés qu'à la condition que « l'inoculation ultérieure du bacille diphtérique fut faite au moins 4 jours plus tard, faite avant il n'y avait pas d'immunisation. S'il fallait des semaines pour produire un état antitoxique du sang, on n'arriverait jamais à temps chez un sujet atteint de diphtérie ! Et l'on s'arrêtait à cette conclusion décourageante, quand Behring et Kitasato annonçèrent que, si l'on a immunisé un animal contre le tétanos ou la diphtérie, son sérum, transfusé en quantité suffisante à un autre animal, peut, non seulement l'immuniser, mais le guérir.

« Nos travaux sur la diphtérie (Behring) et sur le tétanos (Kitasato) nous ont conduit à la question de l'immunité et de la cure de ces deux maladies, et nous sommes arrivés à guérir des animaux infectés et à immuniser des animaux sains, de telle sorte qu'ils sont devenus incapables de contracter la diphtérie ou le tétanos. »

Puis, dans de nombreux travaux, Behring, soit seul, soit avec l'aide de Wernicke, Boer, Kossel et Knor, est revenu sur la démonstration de ces faits, insistant sur des expériences, qui établissaient les propriétés curatives et préventives du sérum sur les lapins ou les cobayes, soit intoxiqués par le poison, soit inoculés avec le bacille vivant.

Après les travaux de Behring il faut citer ceux de Aronson qui, de son côté, réussit à obtenir l'immunisation des animaux contre la diphtérie. Dès 1891, il cherchait à immuniser les lapins ; à la fin de 1892, il annonça à la Société de Médecine Berlinoise qu'il étai

arrivé, comme Wernicke, à conférer à un chien une immunisation telle que 1 c. c. de sérum pouvait vacciner 4 kilog. de cobaye contre la dose mortelle minima de cultures virulentes.

De bonne heure on employa le sérum dans les hôpitaux, et c'est plutôt les résultats obtenus chez l'homme que l'on trouve relatés dans la littérature médicale, que les expériences de laboratoire.

En 1894, au Congrès de Buda-Pesth, Roux fit un très beau rapport sur le traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique. Depuis 1891, il poursuivait, avec Martin, des expériences sur le traitement de la diphtérie par le sérum. Aussi, présenta-t-il des expériences concluantes sur l'action de l'antitoxine, tant chez l'homme que chez les animaux. Il montra que le sérum est préservateur et thérapeutique, non seulement vis-à-vis de la toxine, mais aussi envers le virus vivant.

« Le pouvoir préventif se manifeste, dit-il, lorsque « l'on donne celui-ci avant la toxine. Dans ces conditions, les animaux résistent toujours si la quantité de « sérum est proportionnée à celle de la toxine. » Il suffit que les cobayes aient reçu 12 heures auparavant, 1/100,000^{me} de leur poids de sérum pour qu'ils résistent à une dose de toxine qui tue les cobayes témoins en 5 jours. Avec 1/50,000^{me} ils supportent une injection de culture diphtérique mortelle en 48 heures pour les témoins.

Si l'on introduit la toxine la première, il faut alors d'autant plus de sérum qu'on est intervenu plus tard. Six heures après la toxine, des injections de sérum au 1/1000^{me} sont encore efficaces; mais 12 heures après elles

ne le sont plus. Par contre, après l'inoculation sous-cutanée du bacille diphtérique, l'intervention est encore active, même douze heures et dix-huit heures après l'infection.

Roux parvint à déterminer expérimentalement la diphtérie vulvaire chez les cobayes femelles. Si l'injection de sérum a été préventive, on voit, dès le deuxième jour, les lésions locales diminuer, les fausses membranes se détacher, tandis que chez les témoins la muqueuse est rouge, œdématisée, la température élevée et l'état général mauvais. Si, d'un autre côté, on injecte après l'inoculation diphtérique le sérum à la dose de $1/10,000^{\text{me}}$ à $1/1,000^{\text{me}}$ du poids de l'animal, celui-ci guérit très bien et, dès le deuxième jour, on voit déjà les fausses membranes se détacher.

Et, pour se placer autant que possible dans les conditions de la pathologie humaine, il inocule la diphtérie trachéale, après avoir injecté préventivement à un lapin du sérum antitoxique. Dans ce cas, on voit que la maladie ne se traduit par aucun malaise apparent, si l'on a soin d'injecter le sérum antidiphtérique à dose suffisante. De même, une injection de ce même sérum après l'infection, arrête rapidement une diphtérie déjà bien développée, pourvu que l'inoculation soit faite assez tôt.

La même année, Kossel émit une hypothèse intéressante ; il se demanda si dans certains cas graves, on ne serait pas autorisé à utiliser la voie intraveineuse pour injecter le sérum, mais il ne relate pas d'expériences à ce sujet dans ses publications. En 1898, Henke publia de nouvelles expériences très complètes, où il démontra une fois de plus, l'action curative du sérum.

Comme on le voit, nous avons moins d'expériences de laboratoire pour la diphtérie que pour le tétanos ; c'est que, de bonne heure, les résultats cliniques ont été très satisfaisants. On trouve noté de temps en temps des observations où l'on fit, dans les cas graves chez l'homme, des injections intraveineuses. On eut de bons résultats. Nous étudierons cette voie d'introduction en la comparant à la voie sous-cutanée et à la voie péritonéale. Mais, avant de relater nos expériences, nous devons mentionner certaines recherches qui n'ont pas été couronnées de succès, mais dont l'étude était nécessaire.

En présence des accidents nombreux, des inconvénients plus ou moins graves que présentent les injections hypodermiques de sérum (légère douleur résultant de la piqûre, distension du tissu cellulaire par le liquide injecté, accidents inflammatoires locaux, suppuration), on chercha d'autres voies d'introduction pour un agent thérapeutique aussi précieux.

En 1896, Perini rechercha s'il était possible de conférer l'immunité contre la diphtérie, en administrant des substances antitoxiques par la bouche. Il prit des caillots sanguins (1), qui étaient restés après la préparation du

(1). Les caillots, qui restent après la préparation du sérum antidiphtérique sont toujours riches en sérum et représentent environ les $\frac{3}{5}$ du sang extrait d'un cheval. Aussi Perini propose-t-il de recueillir ces caillots, de les sécher, les réduire à l'état de poudre ; leur pouvoir antitoxique, ne serait ni modifié ni diminué, et l'on au-

sérum antidiphthérique et les donna à manger à des chiens. Quelque temps après, il saigna ces animaux pour pouvoir juger du pouvoir antitoxique de leur sérum, et put se convaincre qu'on pouvait facilement, en peu de temps, conférer l'immunité par la voie gastrique.

Malheureusement les expérimentateurs qui suivirent ne purent obtenir d'aussi bons résultats. Patchikowsky a montré que le sérum traverse les voies digestives, sans être notablement modifié. Cependant il constate que l'action préventive du sérum introduit par la voie buccale est nulle, à plus forte raison doit-il en être, dit-il, de son action curative.

J. Nicolas et F. Arloing ont recommencé ces expériences et n'ont pu obtenir de meilleurs résultats.

Ils se sont servi de sérum préparé au laboratoire de M. le professeur Arloing et l'ont introduit dans l'estomac de nombreux cobayes, au moyen d'une sonde en gomme. Les doses ingérées ont varié entre 0, cc. 5 et 20 ou 30 c. c.

Voici leurs conclusions :

1° Le sérum antidiphthérique introduit dans l'estomac ne semble pas conférer l'immunité au cobaye.

2° La survie passagère ou définitive, que nous avons constatée pour quelques sujets, n'est qu'un fait excep-

rait ainsi à sa disposition un médicament sous une forme facile à administrer, dont on pourrait parfaitement se servir pour le traitement de la diphthérie de l'homme.

tionnel et probablement le résultat de la pénétration d'une petite quantité de sérum dans l'organisme par des érosions de la muqueuse, faites avec la sonde.

3° L'immunisation eût-elle même été produite par la voie gastrique, elle n'en serait pas moins trop exceptionnelle et trop peu marquée, même avec l'emploi de doses énormes, pour autoriser ce mode d'administration du sérum antidiphtérique en thérapeutique humaine.

Cependant en clinique on cite quelques succès par ce mode d'introduction.

De Minicis a prétendu en 1899, obtenir d'excellents résultats en faisant ingérer le sérum antidiphtérique à ses malades. Le docteur W. Campbell M'Donnell de Londres cite aussi une guérison.

Il s'agit d'une jeune fille de 14 ans, atteinte d'angine diphtérique dont le diagnostic fut confirmé par l'examen bactériologique d'une parcelle de fausse membrane. Il lui fit ingérer le sérum antitoxique à la dose habituellement employée pour les injections par la voie sous-cutanée. — Les pseudo-membranes ne tardèrent pas à disparaître et la température tomba. Au bout de 4 jours l'exsudat s'étant reproduit sur l'une des amygdales, on donna à la malade une nouvelle dose d'antitoxine et la guérison se fit sans encombre et d'une manière très rapide. —

Peut-être il y avait-il dans ce cas des ulcérations de l'arrière gorge, de l'amygdale, du pharynx qui ont permis au sérum de pénétrer dans le sang?

Gibier, Goggi firent des injections de sérum dans le rectum et n'obtinrent aucun résultat.

L'injection rectale de doses d'antitoxine diphtérique,

mille fois plus volumineuse que l'injection sous-cutanée préventive, est impuissante à prévenir la mort produite par une dose minima de toxine.

Chantemesse a, malgré ces insuccès, préconisé cette voie en clinique, et dans une note présentée à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, en 1896, il cite des observations où cette intervention a été couronnée de succès. Chez vingt malades il essaya de pratiquer la sérothérapie au moyen d'injections intestinales et « put se convaincre que l'absorption du sérum par la muqueuse de l'intestin se faisait et n'avait aucun inconvénient ».

« L'efficacité de cette injection rectale, dit-il, m'a paru être aussi grande que celle de l'injection sous-cutanée. Dans mes vingt observations, la valeur préventive d'une même dose de sérum m'a paru sensiblement égale, injectée par l'une ou l'autre voie ».

Mais tous les cliniciens ne se rangent pas à l'avis de Chantemesse, et Vidal conseille de ne pas employer cette voie, dont les insuccès sont la règle et qui occasionne des rectites.

I. — Expériences originales sur l'influence de la voie d'introduction dans le développement des effets de l'antitoxine diphtérique.

Nous n'avons pas recherché l'influence de la voie d'introduction sur le développement des effets préventifs. Nos premières expériences ont porté sur le pouvoir neutralisant du sérum, c'est-à-dire que nous avons injecté le sérum immédiatement après la toxine. Le chien est l'animal qui nous a servi pour faire ces expériences. Chez lui les effets de l'intoxication diphtérique apparaissent et se développent lentement, c'est sur lui que les résultats sont les plus nets. La toxine employée tuait le cobaye en deux jours à la dose de cinq gouttes. Elle était injectée à la face interne de la cuisse gauche (cuisse droite recevant le sérum).

Le sérum opposé à la toxine, était tantôt un sérum immunisant cinquante mille fois son poids, tantôt un sérum datant de deux ans qui, à l'origine, immunisait aussi cinquante mille fois son poids. Le sérum a été injecté par différentes voies : a), dans la veine jugulaire, *voie intraveineuse* ; b), dans le tissu conjonctif sous-cutané, *voie sous-cutanée* ; c), dans le péritoine, *voie intrapéritonéale*.

4 chiens reçoivent chacun, à la face interne de la cuisse gauche 0 cc. 5 de toxine par kilogr. de poids vif.

INJECTION DE 1 CC. DE SÉRUM PAR KILOG. *immédiatement*
après la toxine par des voies différentes

TÉMOIN	VEINE jugulaire	PÉRITOINE	TISSU CONJONCTIF sous-cutané
24 heures. — Forte hyperthermie, triste, marche à 3 pattes, cuisse inoculée, chaude, douloureuse, tuméfiée.	Très gai	Légère élévation de la température. Triste. Peu d'œdème.	Œdème notable. Triste.
48 heures. — Etat général s'aggrave. Troubles locaux s'accroissent.	Guéri.	Etat général plus satisfaisant. Troubles locaux disparaissent.	Tuméfaction s'élargit, augmente de consistance, tend à se délimiter par des bords nets et perd une partie de la sensibilité douloureuse du 1 ^{er} jour.
3 jours. — Mort.		Guéri.	Tuméfaction se circonscrit de plus en plus au point inoculé; à ce niveau, derme parsemé de suffusions sanguines, poils tombent. Animal éprouve probablement sensation d'irritation ou de démangeaison qui l'invite à y porter la langue ou les dents.

Des phénomènes de mortification s'établissent peu à peu et un beau jour on se trouve en présence d'une plaie circulaire, à bords nets, dont le fond offre une superbe teinte rosée. Cette plaie se cicatrise lentement. Au bout d'une quinzaine de jours, de trois semaines au plus, la guérison est complète.

Quand le sérum antidiphthérique est administré séparément, son action antitoxique complète est au maximum s'il est introduit dans le sang, au minimum s'il est introduit dans le tissu conjonctif. La voie péritonéale semble un peu moins favorable au développement de l'action antitoxique que la voie sanguine.

II. — Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets curatifs du sérum antidiphthérique.

Au lieu d'opposer le sérum à la toxine immédiatement après l'introduction de cette dernière, nous laissons s'écouler un temps plus ou moins long de manière à simuler plus exactement un traitement curatif.

Nos expériences ont été faites sur le chien et sur le cobaye. Mais le chien est l'animal qui convient le mieux à ce genre de recherches.

I. — Expériences sur le Chien

Pour chaque expérience, on prend trois chiens, et à tous les trois, on injecte au même instant, sous la peau d'une cuisse, une dose mortelle de toxine diphtérique. Un, est gardé comme témoin. Les deux autres reçoivent du sérum antitoxique, après un laps de temps déterminé: l'un, dans le *tissu conjonctif*, en dehors du point où la toxine est déposée; l'autre dans la *veine jugulaire*. La dose de sérum est calculée de manière qu'elle soit constamment préservatrice si elle était administrée au même moment que la toxine. Dans les expériences que nous avons faites, le sérum a été injecté: 3 heures après la toxine, 6 heures, 12 heures après. Par conséquent, les effets généraux et locaux de l'intoxication avaient eu le temps de se développer avec plus ou moins d'intensité, lorsqu'on essayait de les arrêter et de les faire recéder par l'antitoxine.

Expériences sur les chiens.

**A. — INJECTION SOUS LA PEAU DE CUISSE GAUCHE DE TOXINE
DIPHTHÉRIQUE, 1/10 cc. par kilog. de poids vif.**

N° 1, chienne 11 kil. N° 2, petit chien 6 kil. N° 3, carlin 10 kil.

3 heures après, tous ont la patte tuméfiée et sensible.

Reçoivent 1/2 cc. de sérum par kilog. TÉMOIN

Dans jugulaire	Sous peau de cuisse Droite	
24 heures. — Tous boient, sont encore gais.		Très triste, cuisse plus grosse.
48 heures. — Sont gais, se déplacent aisément dans le chenil.		Mourant
48 heures. — Ne boite presque pas. Tuméfaction de la cuisse toujours insignifiante	Va à trois jambes. Cuisse inoculée un peu tuméfiée.	Mort.
72 heures. — Ne boite plus. Gaie. Semble rétablie.	Plus malade qu'hier. Gonflement œdémateux du membre augmenté, douleur plus vive, tristesse plus grande.	
120 heures. — Très gaie, pas de tuméfaction notable de la cuisse inoculée, formation d'une petite escharre au point d'inoculation de la toxine.	Très malade. Membre très tuméfié et douloureux.	
7 jours. — Petite escharre	Etat général meilleur. Toujours incapable de se servir de son membre.	

11 jours. — Etat général tout à fait bon.	Etat général toujours meilleur. Ulcération au point de l'inocu- lation.
25 jours. — Absolument guérie, pas de boite- rie.	Bon état général. Trace de plaie à la face in- terne de la jambe.

Différences très nettes dans l'évolution de la maladie chez les deux animaux traités par le sérum. Celui qui a reçu le sérum dans le sang n'a jamais été fortement atteint, il est resté gai, les phénomènes généraux étaient complètement opposés chez l'autre qui a été très malade. Quant aux phénomènes locaux, de moindre importance chez le premier, ils ont, en outre, eu une évolution de plus courte durée.

B. — INJECTION SOUS PEAU DE CUISSE DROITE de 1/10 de cc. de toxine par kilog. de poids vif.

Injection, 6 heures après, de 1/2 cc. de sérum par ilo

Au moment de l'injection, les deux chiens sont tristes et frissonnants.

N° 1 pèse 6 kil.

Sous peau de cuisse Gauche

N° 2 pèse 5 kil.

Dans jugulaire

24 heures après. — Tous deux sont plus gais, boient à peine.

Petite tuméfaction.

Est le plus gai.

48 heures. — OEdème de la corde du jarret Boite à toute allure. Plaque dure douloureuse au lieu de l'injection de toxine.

Pas de tuméfaction, ne lève la patte que quand il veut courir, marche normalement.

4 jours. — Très large chute de peau à la face interne de la cuisse. OEdème disparaît.

Légère induration douloureuse, membre fortement œdématisé.

15 jours. — Les deux chiens vont très bien. Les accidents locaux sur le chien n° 2 ont été moins développés que sur l'autre et beaucoup plus tardifs. Les troubles généraux ont été aussi moins accusés que sur son congénère.

C. — INJECTION DE 1/4 DE TOXINE DIPHTÉRIQUE *par kilogr.*
de poids vif.

N° 1 pèse 6 kil.	N° 2 pèse 16 kil.	N° 3 pèse 11 kil.
		TÉMOIN
12 heures après. — Tuméfaction œdemateuse au point d'inoculation.	Reçoit sérum dans la	Violente bronchite.
veine jugulaire, 1 cc.	tissusous cutané, 1 cc.	
par kil.	par kil.	
36 heures. — Gonflement douloureux, étendu et diffus.	Gonflement douloureux.	Gonflement considérable. Animal a l'air de beaucoup souffrir.
46 heures. —		Mort.
60 heures. — Chien a Plus affaïssé et plus maigri, mais a encore de la vigueur.	malade que le n° 1.	
84 heures. — Triste, sans appétit, mais encore assez vif.	Agonie.	
96 heures. —	Mort. OEdème rouge à la face interne de la cuisse, au point d'inoculation, commencement de mortification à sa surface.	
108 heures. — Boite beaucoup de la patte inoculée; plaqueœdemateuse avec commencement de nécrose.		
132 heures. — Très malade.		
146 heures. — Mort.		

Le chien qui avait reçu le sérum dans le sang a donc survécu plus de quarante-huit heures à l'autre chien, inoculé sous la peau.

CONCLUSIONS : « Quand le sérum est injecté douze
« heures après la toxine, quelle que soit la voie adoptée
« pour son introduction, tous les chiens meurent. Mais
« l'observation permet de noter des différences intéres-
« santes entre les chiens qui reçoivent le sérum dans le
« sang et ceux qui le reçoivent dans le tissu conjonctif.
« On constate une tendance à la neutralisation des symp-
« tômes, plus marquée sur les premiers que sur les
« seconds ; d'ailleurs, ceux-là survivent deux ou quatre
« jours à ceux-ci. Chez tous, l'introduction du sérum
« corrige immédiatement l'hyperthermie ; mais tandis
« que les animaux traités par la voie sous-cutanée pas-
« sent sans transition et sans lutte de l'état fébrile à
« l'état hypothermique, les sujets traités par la voie san-
« guine se refroidissent moins vite et accusent quelques
« efforts pour maintenir leur température.

« En résumé, dans ces conditions très désavantageuses,
« la *voie sanguine* favorise les effets antitoxiques du sérum.

« Quand le sérum est injecté, 6 heures, 3 heures après
« la toxine, tous les sujets guérissent. Si la voie d'intro-
« duction exerce quelque influence, il faut la chercher
« dans la marche et l'état des symptômes.

« Les modifications de la température évoluent à peu
« près de la même manière de part et d'autre. Mais les
« autres phénomènes généraux de l'intoxication, tels que
« frissons, tristesse, abattement, sont moins accusés sur
« les chiens qui reçoivent le sérum dans le sang que

« chez ceux qui le reçoivent sous la peau. Au bout de
« deux jours, les premiers présentent les signes exté-
« rieurs de la santé, tandis que les autres paraissent tou-
« jours très malades. Les différences entre les altérations
« locales sont encore plus accusées. La tuméfaction
« œdemateuse de la peau et du tissu conjonctif, ainsi
« que la nécrose qui se produisent au point où la toxine
« est injectée, sont moins étendues et plus tardives sur les
« chiens qui reçoivent l'antitoxine par la *voie veineuse*.
« Aussi, dans les premiers jours consécutifs à l'injec-
« tion du sérum, on croirait qu'ils seront préservés de
« ces accidents; mais un peu plus tard, alors que ces
« troubles guérissent sur les sujets traités par le tissu
« conjonctif, ils éclatent chez eux. Toutefois, ils s'amen-
« dent et disparaissent rapidement ».

Expériences sur le Cobaye.

PREMIÈRE SÉRIE : on prend 10 cobayes et l'on injecte à chacun, sous la peau d'une cuisse, 0 cc, 1 d'une toxine diphtérique très active. On les divise immédiatement en 5 lots de deux têtes. Le premier lot sert de témoin. Les animaux du second lot reçoivent, 4 heures après la toxine, 0 cc, 5 de sérum par kilog. de poids vif l'un dans une cuisse, l'autre dans le péritoine. Les animaux des 3^e, 4^e, 5^e lots sont traités successivement de la même manière, *d'heure en heure*. Les derniers reçoivent le sérum sept heures après la toxine.

Les témoins meurent en 40 heures. Les sujets des autres lots succombent également; mais leur survie

décroît en raison inverse du laps de temps écoulé entre l'injection de toxine et celle du sérum. Les deux cobayes traités le plus hâtivement meurent en 124 et 136 heures les deux traités le plus tardivement succombent entre 48 et 56 heures.

Dans chaque lot, le cobaye qui a reçu le sérum dans le péritoine meurt quelques heures avant celui qu'il l'a reçu dans le tissu conjonctif sous-cutané.

On a cru que cette différence se manifesterait d'une manière plus tranchée encore, en raccourcissant la période qui précède l'administration du sérum.

2° SÉRIE : comprenant 8 cobayes, on fait 4 lots de 2 animaux. Un lot sert de témoin. Les animaux des autres lots reçoivent le sérum : l'un sous la peau, l'autre dans le péritoine, au bout de 1 heure, 2 heures, 3 heures.

Les témoins succombent au bout de 36 à 40 heures. Sur les 6 sujets traités, un seul meurt en dépit de l'action du sérum, il appartient au lot le plus tardivement traité et il est précisément le cobaye qui a reçu le sérum dans le péritoine.

3° SÉRIE : on fait 5 lots. Un lot continue à servir de témoins, et les animaux des 4 autres lots sont traités par les deux voies au bout de 3 heures 15 minutes, 3 heures 30 minutes, 3 heures 45, 4 heures.

Dans cette expérience, les témoins sont emportés rapidement, quant aux autres sujets, ceux qui ont reçu le sérum dans le tissu conjonctif survivent; les autres meurent.

CONCLUSIONS. — Jusqu'à la 3^e heure après le début de l'intoxication, le sérum est préservateur, qu'il soit injecté dans le tissu conjonctif ou dans le péritoine; mais entre la 3^e et la 4^e heure, il cesse d'être préservateur par

le péritoine ; passé la 4^e heure, il est incapable de sauver un seul animal ; cependant il procure une survie un peu plus longue aux sujets qui l'ont reçu par le tissu sous-cutané.

De toutes ces expériences, il ressort clairement que :

1* Le sérum antidiphthérique exerce une action thérapeutique qui dépend de la voie choisie pour l'introduire dans l'organisme ;

2° Chez le chien, *la voie sanguine* est supérieure, sous ce rapport, à la voie conjonctive ; chez le cobaye, *la voie conjonctive* est supérieure à la voie péritonéale.

Mais il y a plus encore. M. le P^r Arloing a, dès sa première communication, attiré l'attention sur ce fait et nous avons aussi, nous-même, insisté sur cette particularité pour chaque observation : le sérum qui supprime quelquefois la plus grande partie des effets généraux de la toxine, laisse cependant s'établir des effets nécrosants locaux plus ou moins considérables.

« A l'œdème chaud et diffus du début, accompagné
« de lymphangite, succède un œdème dur, limité par
« des bords saillants sur les parties voisines, au centre
« duquel apparaît une aire nécrosée qui se détache peu à
« peu naturellement ou sous l'action de la langue ou des
« dents de l'animal, laissant à sa place une plaie ulcé-
« reuse plus ou moins profonde.

« On dirait que la toxine possède deux propriétés distinctes, séparées et analysées, en quelque sorte, par le
« sérum antidiphthérique : une propriété toxique et une
« nécrosante. En réalité, le sérum ne les analyse pas
« puisque, à dose convenable, il les supprime tout à fait.
« L'évolution du pouvoir nécrosant *in loco* est donc pu-

« rement et simplement l'indice d'une immunisation im-
« parfaite.

« *A dose égale, le sérum antidiphthérique atténue plus ou*
« *moins les effets locaux suivant la voie choisie pour l'intro-*
« *duire dans l'organisme.* Les expériences précédemment
« citées sur le chien et le cobaye sont très nettes et per-
« mettent ces constatations. Sur le lapin on obtient
« exactement les mêmes résultats. »

Expériences sur le lapin.

Cinq lapins reçoivent chacun 2/8 c. c. de toxine diphtérique sous la peau de la cuisse droite.

N° I. — Témoin, meurt 54 h. 1/2 après injection de la toxine.

N° II. — Reçoit *sous peau de la cuisse gauche, 4 heures* après la toxine, 1 c. c. de sérum antidiphthérique par kilog.

N° III. — Reçoit *dans veine marginale de l'oreille, 4 heures* après la toxine, 1 c. c. de sérum antidiphthérique par kilog.

Quinze jours après, tous deux sont très bien portants. Localement, au point où fut injecté la toxine, on voit la trace d'une inflammation de la peau, traduite par une desquamation épidermique, mais c'est tout.

N° IV. — Reçoit *sous peau de cuisse gauche, 9 h. 1/2* après la toxine, 1 c. c. de sérum par kilog.

N° V. — Reçoit *dans veine marginale de l'oreille*, 9 h. 1/2 après la toxine, 1 c. c. de sérum par kilog.

Cent vingt-huit heures après, mort accidentelle du lapin n° 5. On ne trouve aucune lésion locale.

Quinze jours après, le lapin n° 4 présente un mauvais état général, de l'amaigrissement. Au lieu de l'injection, chute d'une escharre laissant une plaie large comme le fond d'une soucoupe.

Le lapin est encore vivant un mois après.

Donc, injecté tardivement, le sérum supprime surtout l'effet toxique du virus, peu l'effet nécrosant.

« Il paraît donc légitime de dire, avec M. le Professeur Arloing, que le sérum antidiphthérique atteint plus facilement les effets généraux que les effets locaux de la toxine.

CHAPITRE III

Influence de la Voie d'Introduction sur le développement des Effets préventifs et curatifs de l'antitoxine charbonneuse

Historique

Nous relatons pour terminer cette étude les expériences faites avec le sérum anticharbonneux par M. le professeur Arloing, parce que l'influence de la voie d'introduction sur le développement des effets du sérum est très nette. Mais avant, il nous faut dire ce qu'est le charbon symptomatique des bovidés et le différencier du charbon bactérien que l'on observe souvent chez l'homme.

Autrefois on englobait ces deux maladies dans le terme vague de charbon, mais les travaux de Delafond, Davaine, Pasteur, Koch, Chauveau et Toussaint, ont montré que la fièvre charbonneuse du mouton ou sang de rate (Milzbrand des auteurs allemands) est toujours et exclusivement le résultat de l'évolution dans l'organisme de cet

animal d'un microbe appelé *bactéridie charbonneuse* ou *bacilles anthracis*.

Le charbon symptomatique (Rauchbrand) est dû à l'évolution d'une bactérie spéciale : le *bactérium Chauvæi*. Il y a entre ces deux microbes de nombreuses différences ; nous n'étudierons pas leurs caractères morphologiques, nous comparerons simplement les lésions qui sont le résultat de leur existence et de leur évolution.

Nous emprunterons la symptomatologie de ces deux affections au travail de MM. Arloing, Cornevin et Thomas sur le Charbon symptomatique.

Les symptômes généraux du charbon symptomatique sont généralement graves : fièvre, raideur générale, arrêt de la digestion, tremblements partiels des membres, boiterie que l'on peut attribuer bientôt au développement d'une tumeur sur l'un ou l'autre membre. Cette tumeur est irrégulière, mal circonscrite, progresse dans tous les sens avec une rapidité étonnante. D'abord homogène et extrêmement douloureuse dans tous les points, elle devient à peu près insensible dans le centre, *crépitante et sonore* comme une vessie remplie d'air. Tous les tissus qui la forment sont noirs, friables, faciles à écraser. Pendant que la tumeur poursuit son évolution, les symptômes généraux s'aggravent et la mort arrive généralement de la 36^e à la 55^e heure après l'apparition des premiers symptômes.

Dans le sang de rate les symptômes généraux sont aussi très graves ; fièvre, tremblements, rejet de quelques gouttes d'une urine sanguinolente ; la mort survient en quelques heures dans des convulsions. La pustule maligne que l'on observe quelquefois chez l'homme (maladie

des trieurs de laine, des mégissiers), n'est en rien comparable à la volumineuse tumeur sonore, du charbon symptomatique.

Au point de vue expérimental, il y a aussi des différences dans la symptomatologie des deux affections ; l'évolution est plus lente pour le sang de rate, l'animal reste plusieurs heures après l'inoculation sans présenter de phénomènes morbides. Il est gai et c'est tout d'un coup que les symptômes acquièrent cette gravité qui a fait donner à la maladie le nom de « foudroyante ». Tandis que l'on voit dès l'inoculation du virus du charbon symptomatique se développer une tuméfaction et apparaître les symptômes généraux graves que nous connaissons.

On constate encore d'autres différences dans les laboratoires :

1° Le sang de rate s'inocule très sûrement à la lancette, au contraire, le charbon symptomatique se communique très difficilement par piqûres ;

2° Si l'on inocule les deux virus dans le tissu conjonctif à dose un peu forte, celui du sang de rate se borne presque toujours à produire localement une petite aréole inflammatoire accompagnée d'un œdème peu considérable ; celui du charbon symptomatique produit, au contraire, les accidents formidables que l'on sait ;

3° Toute injection de liquides virulents extraits d'un animal mort du sang de rate, tue infailliblement le sujet inoculé, quand cette injection est faite dans le sang même en petite quantité. Les animaux peuvent supporter, au contraire, dans le sang, une quantité bien plus grande de virus symptomatique, que si elle était injectée sous la peau.

Mais si, il existe des différences très nettes entre le sang de rate et le charbon symptomatique, il n'en est pas de même d'une affection qui atteint l'homme et qui était autrefois très meurtrière. Depuis l'emploi de l'antisepsie dans les hôpitaux, la septicémie gangréneuse a presque disparu, mais son étude n'en est pas moins intéressante. MM. Chauveau et Arloing ont montré que cette maladie est déterminée par le vibrion que Pasteur a décrit sous le nom de vibrion septique.

Les symptômes locaux chez l'homme ressemblent un peu à la tumeur charbonneuse du bœuf. « Un gonflement dur, œdémateux et envahissant, occupe une région dont la peau tendue, luisante et blanchâtre se teinte de nuances variées ». Velpeau a donné à la septicémie gangréneuse le nom d'érysipèle bronzé. Cette peau livide *crépille* sous le doigt; elle est *soulevée par des gaz* qui s'infiltrant dans le tissu cellulaire lâche, et s'accumulent en poches énormes à la racine des membres. L'évolution de la maladie est très rapide, la terminaison fatale arrive, en moyenne, de la vingt-cinquième à la trentième heure. On cite des cas où quelques heures ont suffi.

Au point de vue expérimental, on ne saurait établir une différenciation nette entre les lésions de la septicémie et celles du charbon symptomatique, lorsqu'on opère avec des virus qui n'ont pas subi de modifications expérimentales (atténuation ou exaltation). Il y a, cependant, des différences à noter dans les formes microbiennes trouvées au sein des lésions septicémiques et charbonneuses chez le cobaye — « le vibrion septique donne, dans la sérosité de l'œdème spécifique et dans la péritoine du cobaye, des formes longues qui font régulièrement défaut dans le charbon symptomatique ».

Le bactérium Chauvæi et le vibrion septique de Pasteur sont des microbes contre lesquels il n'est pas difficile de vacciner les différentes espèces animales.

Depuis que Behring a constaté les surprenantes qualités antitoxiques et préventives dont jouit le sérum des animaux vaccinés contre le tétanos et la diphtérie, on a examiné les propriétés du sérum immunisant contre d'autres maladies qui se prêtent à une étude expérimentale.

MM. Arloing, Cornevin et Thomas avant 1887 étaient parvenus à vacciner le bœuf contre le charbon symptomatique. Leclainche et Vallée réussirent ensuite, par un procédé analogue, à vacciner des cobayes contre la septicémie gangréneuse.

En 1888, Roux et Chamberland montrèrent qu'il est facile de conférer l'immunité contre ces deux maladies au moyen de substances solubles élaborées par les microbes qui les causent. En même temps, Roux put constater que les cobayes vaccinés contre le charbon symptomatique, étaient immunisés aussi contre le vibrion septique. Kitasato ne put vérifier ce point.

Les premières tentatives de sérothérapie furent réalisées par Kitt dès 1893. Il inocula à des moutons du jus de muscles virulents et constata que les moutons qui en avaient reçu trois inoculations de 2 cc 1/2 chaque, donnaient un sérum, qui, injecté à un autre mouton, sous la peau, à la dose de 40 cc., le protège contre une inoculation virulente massive.

Knorr avait aussi tenté des expériences sur la chèvre quand la mort vint le surprendre. Voges et Casper après divers essais obtinrent de bons résultats (communication orale).

En 1894, Duenschmann montra que le sérum des lapins qui ont été inoculés à diverses reprises avec le Bactérium Chauvœi possède des propriétés préventives. Ce sérum permet aux cobayes traités de résister à une dose de virus sûrement mortelle pour un témoin ; mélangé avec une forte dose de virus, il empêche l'action de celui-ci. Ce sérum actif contre le Charbon symptomatique, l'est aussi contre la septicémie gangréneuse.

En 1898, Leclainche obtint un sérum immunisant contre le vibrion septique, sérum qui a des propriétés préventives très nettes.

Kitt, étudiant toujours la sérothérapie du charbon symptomatique, réussit à obtenir en 1899, un sérum plus actif que le premier. Le cheval, le mouton, la chèvre et le bœuf, traités par des inoculations virulentes intraveineuses et sous-cutanées, donnent un sérum immunisant à l'égard du mouton. Ce sérum à la dose de 5 à 10 cc. préserve le mouton contre une inoculation virulente pratiquée 3 à 8 jours plus tard. Et même dans un cas, Kitt obtint une guérison. Chez une chèvre présentant des symptômes très graves à la suite de la pénétration du virus dans le tissu conjonctif sous-cutané, pendant une inoculation intraveineuse, l'injection de 15 cc. de sérum permit d'enrayer l'infection en quelques heures et assura la guérison. Certes l'injection du sérum avait été utile pour la guérison, mais celle-ci n'était pas due au sérum seul, l'injection avait été faite chez un animal en cours d'immunisation active.

En 1890, M. Arloing fit connaître à l'Académie des Sciences qu'il possédait un sérum de génisse doué de propriétés préventives vis-à-vis du charbon symptoma-

tique et dans certaines conditions, de propriétés curatives.

Nous avons vu plus haut que Duenschmann avait pu obtenir un sérum actif, à la fois contre le charbon et la septicémie, mais les résultats qu'il a obtenus sont une exception, et il est probable qu'il s'était servi d'un virus symptomatique impur.

Leclainche, puis Nocard, ont constaté depuis, la mort des cobayes qui, inoculés préventivement avec le sérum anticharbonneux, recevaient des vibrions septiques, alors que ces mêmes cobayes résistaient au charbon.

Néanmoins nous voyons qu'il y a des rapports nombreux entre la septicémie et le charbon, tant au point de vue de la maladie elle-même que de son traitement, et que nous ne pouvions les séparer dans l'étude de la sérothérapie du charbon.

Expériences originales sur l'influence de la voie d'introduction dans le développement des effets de l'antitoxine du charbon symptomatique.

L'action curative du sérum est impossible à vérifier sur le cobaye en raison de la rapidité de l'évolution de la maladie. Aussi les animaux qui ont servi aux expériences sont-ils des moutons et des bovidés.

Le virus qui a servi à inoculer les animaux est le virus type de M. le professeur Arloing. On l'obtient en soumettant à la presse une pulpe faite avec 50 grammes de tumeur charbonneuse et 20 grammes d'eau, de manière à retirer 30 grammes de suc virulent. 1/10 de centimètre

cube injecté dans les muscles peut faire mourir un mouton en 24 ou 36 heures.

Le sérum employé provenait d'une génisse qui avait résisté à des accidents locaux formidables causés par de multiples et fortes injections de virus charbonneux dans les muscles. De plus, après sa guérison, elle avait reçu une série d'inoculations dans le sang et dans le tissu conjonctif.

1/4 de centimètre cube de ce sérum neutralisait très bien une dose mortelle (1/10 de cc.) de virus charbonneux. Il fallait environ 20 cc. de sérum pour neutraliser 10 cc. de virus. L'activité et la valeur de ce sérum peut donc être représentée par 10/20 ou 1/2.

L'injection de virus a toujours été faite dans la cuisse.

Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets préventifs du sérum.

Génisse reçoit 10 cc. de sérum dans la veine auriculaire.

Taurillon reçoit 25 cc. sous la peau.

Une heure après, injection de 1/5 cc. de virus frais provenant d'un cobaye et dilué dans 1 cc. d'eau.

Deux jours après, la génisse n'a aucune lésion locale ; le taureau a une tuméfaction légère et générale de la fesse, pas d'œdème autour de la corde du jarret.

Ces légers accidents disparaissent complètement au bout de quelques jours.

Immunisation absolue seulement par la voie intraveineuse et avec une dose moins forte que par la voie sous-cutanée.

Introduite de cette façon, isolément dans le tissu conjonctif, il faut environ 10 cc. de sérum pour préserver un mouton pesant 30 kilogrammes contre la dose mortelle de virus frais; injecté dans les veines, il donne le même résultat à une dose dix fois plus petite.

Expérience pour l'appréciation de la supériorité de la voie sanguine sur la voie conjonctive au point de vue de la neutralisation du virus.

1° Un mouton, 28 kilog., reçoit 1 c. c. de sérum sous la peau de la cuisse gauche et 1/8 de sérosité charbonneuse dans la cuisse droite;

2° Un mouton, 31 kilog., reçoit 4 c. c. de sérum sous la peau de la cuisse gauche et 1/8 de sérosité charbonneuse dans la cuisse droite.

Huit heures après, le n° 1 est un peu triste et boite fortement du membre droit, tandis que le mouton n° 2 est gai, pétulant et ne boite pas. Entre eux la différence est très accusée.

24 heures, le n° 1 a de violents accidents locaux, il ne peut tarder à mourir, le n° 2 va très bien. Le n° 1 meurt peu après (26 heures).

48 heures, le mouton survivant a un peu d'œdème de la corde du jarret.

5 jours, le mouton survivant est triste, affaissé, boite présente une petite tuméfaction autour de la corde du jarret. Le mouton n'est sauvé qu'après deux injections de 10 cc. chaque, espacées à dix-sept heures d'intervalle.

Un mouton reçoit 1 c. c. de sérum dans la jugulaire, puis 1/8 de sérosité dans la cuisse.

Un jour, deux jours après : rien, animal paraît invulnérable.

Donc, avec une très faible dose 1 c. c., injectée par la voie sanguine, on ne peut constater aucun phénomène pathologique, alors qu'avec 1 c. c. de sérum injecté sous la peau, l'animal meurt rapidement et que 5 c. c. ne peuvent empêcher l'évolution de la maladie.

Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets curatifs du sérum anticharbonneux.

Huit moutons reçoivent chacun 1/8 c. c. de sérosité fraîche provenant du mouton dans l'épaisseur de la cuisse gauche. On fait des injections de sérum de 3 heures en 3 heures jusqu'à la douzième heure, *sous la peau* et dans *le sang*,

VOIE SOUS-CUTANÉE

VOIE INTRAVEINEUSE

3 heures après. — Mouton a' reçoit 9 c. c. cuisse droite.	Mouton a. — 9 c. c. dans jugulaire.
6 heures après (1). — Mouton b' reçoit 9 c. c. cuisse droite. Mort 18 heures après la toxine.	Mouton b. — 9 c. c. dans jugulaire.
9 heures après. — Mouton c' reçoit 9 c. c. cuisse droite. Mort 26 heures après.	Mouton c. — 9 c. c. dans jugulaire.

(1) Tous les moutons boient légèrement; à ce moment, cependant, a boit un peu moins.

12 heures après.	— Mouton d' reçoit	Mouton d.	— 9 c. c. dans
9 c. c. cuisse droite.	Mort 35 heures	jugulaire.	Mort 35 heures
après.		après.	

Trente-six heures après l'inoculation de la toxine, il reste les trois premiers moutons inoculés dans la veine et seulement le premier inoculé sous la peau.

La supériorité curative de l'inoculation intraveineuse est manifeste, l'inoculation de sérum sous la peau ne réussit qu'à la condition d'être faite très hâtivement. Et encore est-elle moins efficace à temps égal que l'inoculation dans la veine.

Trois jours après la toxine, le mouton *a'* boîte, les autres ne boitent plus et n'ont pas le moindre œdème de la corde du jarret. La sensibilité du membre qui a reçu le charbon est sensiblement proportionnelle au retard mis à injecter le sérum.

CONCLUSIONS. — Au point de vue préventif, la voie intraveineuse est supérieure; il n'est besoin, pour obtenir le même effet, que d'une dose dix fois plus petite de sérum.

Même résultat quand on injecte le sérum en même temps que la toxine.

Au point de vue curatif, même supériorité de la voie intraveineuse. « Par voie sous-cutanée, une dose largement préventive est impuissante à arrêter la marche d'une inoculation mortelle, si elle est injectée plus de trois heures après le virus; par voie sanguine, la même dose est curative neuf heures après l'infection et inefficace au bout de douze heures. Même lorsqu'il est efficace, le sérum ne supprime pas entièrement les trou-

bles locaux. On observe toujours une légère boiterie et une tuméfaction œdémateuse du membre ayant reçu l'inoculation virulente. Ces troubles s'améliorent en quelques jours.

Ce que M. le professeur Arloing avait fait observé, en 1900, pour le charbon symptomatique, Sclavo le fit remarquer, en 1901, pour le charbon dû au bacillus anthracis (Milzbrand).

Il injecte à de jeunes moutons d'un an, dans la cuisse, une culture très virulente tuant le mouton en vingt-sept à trente heures. Les animaux qui reçoivent dans la *veine jugulaire*, 5 à 10 c.c. de sérum en même temps que l'injection de culture, *survivent*.

2 animaux qui reçoivent dans la *jugulaire*, l'un, 10 c.c., et l'autre, 40 c.c. de sérum, vingt-heures après l'injection de la culture, *survivent* aussi.

L'un de ces derniers avait des bacilles charbonneux dans le sang, au moment où on lui a injecté le sérum.

Ces résultats expérimentaux autorisent à recourir à l'injection intraveineuse dans les cas graves,

CONCLUSIONS

I. — De l'Etude de ces diverses expériences, il ressort nettement que le mode d'introduction des antitoxines exerce une influence sur le développement de leurs effets préventifs et curatifs.

II. — Au point de vue préventif dans le tétanos, comme dans la diphtérie et le charbon, la *voie intraveineuse est de beaucoup supérieure* et permet d'obtenir une immunisation absolue avec une quantité moindre de sérum.

Dans le tétanos, après la voie veineuse, c'est la *voie sous-cutanée* qu'il faut recommander. Les voies *sous-archnoïdienne et intracérébrale* ont donné de moins bons résultats. La *voie péritonéale* est très inférieure aux autres.

III. — Au point de vue curatif la *supériorité de la voie intraveineuse* est très nette dans la diphtérie et le charbon. Chez le chien, et dans le charbon, la *voie veineuse* permet d'intervenir efficacement plus tard que par la voie sous-cutanée.

Dans la diphtérie le résultat est le même et de plus on constate que la *voie sous-cutanée* est préférable à la

voie péritonéale chez le cobaye. Dans les cas d'immunisation imparfaite, le sérum neutralise plutôt les effets généraux que les effets locaux de la toxine.

IV. — Pour le tétanos en particulier, les résultats ont été différents suivant le moment où l'on a injecté le sérum.

24 heures après la toxine, les *voies intraveineuse et intracérébrale* ont donné les résultats les plus satisfaisants.

Injecté en pleine période tétanique, l'antitoxine n'a produit que 2 guérisons, *et toutes les deux à la suite de l'introduction dans la voie sous-arachnoïdienne.*

V. — Tant que le tétanos n'est pas absolument confirmé, soit dans la période d'incubation, soit au début de celle des contractures, la *voie intraveineuse* donne des résultats très supérieurs à toutes les autres voies.

Le Président de la Thèse,

ARLOING.

VU :

Pour le Doyen :

L'Assesseur,

LACASSAGNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 17 décembre 1902.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACHALME..... La Sérothérapie-Bibliothèque. — Charcot. Debove.
- AMAT..... 1901 Les injections intracérébrales de sérum antitétanique dans le traitement du tétanos. — Bulletin général de thérapeutique, 1901, 38-49.
- S. ARLOING, CORNEVIN, THOMAS 1887 Le charbon symptomatique du bœuf.
- S. ARLOING..... 1895 Un mot sur l'origine de la sérum-thérapie. — Lyon médical 1895, p. 348.
- 1899 Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets thérapeutiques du sérum antidiphthérique. Compte-rendu de l'Académie des Sciences. — Avril et Juin 1899
- 1900 Etude sur la sérothérapie du charbon symptomatique. Société des Sciences vétérinaires de Lyon. — 4 Février 1900, p. 19. — C. R. de l'Académie des Sciences, 24 février 1900.
- 1900 De l'immunité contre le charbon symptomatique. — C. R. de l'Académie des Sciences, 9 avril 1900, p. 991. — Société des Sciences vétérinaires de Lyon, 25 mai 1900, p. 95.

- S. ARLOING..... 1900 Remarque sur l'application des sérums à la thérapeutique et à la prophylaxie. — Congrès international de médecine 1900. — Section de Pathologie générale et de Médecine expérimentale, p. 57.
- J. BARDACH..... 1895 Etudes sur la diphtérie. — Annales Institut Pasteur 1895, p. 40.
- BEHRING ET KITASATO. 1890 Ueber das Zustande Kommen der Diphterien-Immunitat und Tetanus Immunitat bei Thieren. — Deutsche med. Woch., 1890, n° 49, p. 1113. — Semaine médicale 1890, p. 452.
- BEHRING..... 1890 Ueber die Dipterice-Immunitat bei Thieren. — Deutsche med. Woch., n° 50, 1890, p. 1145,
- 1894 Question de l'immunisation de la diphtérie. — Deutsche med. Woch. 1894, p. 865.
- 1891 Zur Immunitatsfrage. — Deutsche med. Woch. 1891, p. 655.
- 1892 Die Blutserumtherapie bei Diphterie und Tetanus. Zeitschr. f. Hyg und Infectionskr 1892, XII, 1.
- BEHRING ET KNORR... 1896 Tetanusantitoxin für die Anwendung in der Praxis. — Deutsche med. Woch., p. 687.
- BEHRING..... 1892 Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren bei der Diphtérie. — Zeitschrift f. Hygien, p. 45.
- BLUMENTHAL ET JACOB. 1898 Zur Serumtherapie des Tétanus. — Berl. Klin-Wochen 1898, n° 49. — Therapeutische Monatshefte 1898, p. 295.
- CALMETTE,..... 1895 Toxines et antitoxines. — Bulletin Médical, 20 novembre 1895,

- CALMETTE..... 1899 La peste d'Oporto. — Presse médicale
1899, p. 249.
- 1900 De la valeur des différents serums em-
ployés actuellement dans la théra-
peutique. — Union médicale du Nord-
Est, 1900, 49-57.
- W. CAMPBELL, M'DONNEL.... 1900 Diphtheria antotixin sesed successfully
by the mouth. — 9 février 1900. —
Semaine médicale, 13 février 1900,
p. 56.
- G. CARRIÈRE..... 1899 Etude expérimentale sur le sort des
toxines et des antitoxines introduites
dans le tube digestif des animaux. —
Annales Institut Pasteur, 1899, p. 435.
- CATHELIN.. 1901 Injections épidurales. — Société de
Biologie, 7 avril 1901.
- CHANTEMESSE..... 1890 Société médicale des hôpitaux. —
31 janvier 1896.
- 1896 Semaine Médicale 1896, p. 54.
- COGGI..... 1897 Immunisation par la voie stomacale et
rectale Riv. d'ig. — Turin, 1897. p. 461.
- P. COUDRAY..... 1901 Quelques réflexions sur les sérums en
thérapeutique. — Progrès Médical,
11 mai 1901, p. 305.
- COURMONT ET DOYON. 1896 Quelques considérations théoriques sur la
sérothérapie du tétanos. — Arch. de
Physiologie 1896, p. 260-270. —
- COURMONT-DOYON ET PAVIOT. Société de Biologie, juillet 1897, mai
1898. — Annales de Physiologie, jan-
vier et juillet 1898.
- DELÉARDE.. 1900 Traitement de la peste. — Nord Médical
1900, p. 37.
- E. DELGRANGE... 1896-97 Essai d'études comparée des sérums. —
Thèse Paris 1896-97.
- DELVINCOURT.... 1898-99 Contribution à l'étude du traitement du
tétanos par les injections intracéré-

- brales, d'antitoxine. — Thèse Paris 1898-99.
- DE MINICIS 1899 Immunisation contre la diphtérie par la voie stomacale ou rectale. — Clinique médicale ital., n° 2 1899.
- W. DONITZ..... 1897 Ueber das Antitoxin des Tétanus. — Deutsche méd. Woch., juillet 1897, p. 428.
- DENYS..... 1901 Réponse à Calmette à propos de sa note sur le traitement sérothérapique de la peste. — Bulletin Académie Royale de Médecine de Belgique 1901, p. 21.
- DESCOT ET BARTHÉLEMY... 1902 Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets préventifs et curatifs du sérum antitétanique. — Soc. Biol. 1902 p. 1055, 1057. — Journal de Physiologie 1902, septembre, p. 899.
- DEUTMANN..... 1901 De Pest; vaccinatie en sérothérapie. — Th. de Doctorat d'Amsterdam 1901.
- DÜENSCHMANN..... 1894 Etude expérimentale sur le charbon symptomatique. — Annales Institut Pasteur 1894, p. 403.
- DUPLAY-RECLUS Traité de chirurgie. — T. I, p. 206.
- M^{lle} ENDRJEWSKY... 1902 Contribution à l'étude du traitement du tétanos par les injections intracérébrales de sérum antitétanique. — Montpellier, Th. 1902.
- A. FONSECA..... 1898 Les inoculations intracérébrales dans le traitement du tétanos cérébral. — C. R. de la Société de Biologie, juillet 1898, p. 779.
- C. FRAENKEL..... 1890 Essai d'immunisation contre la diphtérie. — Berliner Kl. Woch. 1890, n° 49. — Semaine Médicale 1890, p. 452.

- GAMALEÏA..... 1891 L'immunisation. — Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie 1891, p. 558.
- GIBIER..... 1896 Effets produits sur certains animaux par les toxines et les antitoxines de la diphtérie et du tétanos injectés dans le rectum. — Académie des Sciences, 13 mai 1896.
- HAMMER..... 1896 Weitere Erfahrungen über die Behandlung der Diphtérie mit dem Behrings'schen Heilserum. — Deutsche med. Woch., décembre 1896.
- HAUSHALTER..... 1896 Sérothérapie de la diphtérie et du tétanos. — Congrès de médecine Int., de Nancy, 1896.
- P. HENKE..... 1898 Heilversuche mit dem Behrings'schen Diphtérie Heilserum am Meerschweinchen. — Virchow Arch. f. path. Anat. und Physiol. 1898, p. 233-250.
- JULLY..... 1899 De la sérothérapie antitétanique et en particulier de la sérothérapie préventive. — T. Paris 1899.
- KITT..... 1893 Ueber Rauschbrandschutzimpfung mit Reinculturen. — Monatshefte f. prakt. Thierheilkunde 1893, p. 19.
- KITT..... 1899 Serumimpfung gegen Rauschbrand. — Monatshefte f. prakt. Thierheilkunde 1899, p. 49.
- KITASATO..... 1892 Heilversuche an Tétanuskranken Thieren. — Zeitschrift f. Hyg., août 1892, p. 256.
- KOSSEL..... 1894 Traitement de la diphtérie humaine par le sérum antitoxique. Zeitschr. f. Hyg. und Infectiönskr. XVI, 3. — Semaine médicale 1894, p. 402.
- LANDOUZY..... Sérothérapies. — Carré et Naud.

- LECLAINCHE 1898 La sérothérapie de la gangrène gazeuse.
— Archives médicales de Toulouse
1898, p. 397.
- LECLAINCHE ET VALLÉE... 1900 Recherches expérimentales sur le charbon
sympptomatique. — Annales Inst. Pas-
teur 1900, p. 202.
- LECLAINCHE ET MOREL... 1901 La sérothérapie de la septicémie gan-
gréneuse. — Annales Inst. Pasteur
1901, p. 1.
- LEMONIER..... 1901 Contribution à l'étude du traitement du
tétanos. Etude comparée des différents
modes d'introduction dans l'organisme
de l'antitoxine. — Th. Paris 1901.
- LÉPINE..... 1894 La sérothérapie de la diphtérie, — Semaine
médicale 1894, p. 473.
- LOEPER ET OPPENHEIM... 1900 La sérothérapie curative du tétanos trau-
matique. — Arch. Générales de Méde-
cine, avril 1900, p. 426-452.
- MARCHOUX..... 1895 Sérum anticharbonneux. — Annales Inst.
Pasteur 1895, p. 715.
- A. MARIE..... 1897 Recherches sur la toxine tétanique. —
Annales Inst. Pasteur 1897, p. 592.
- 1898 Propriétés antitétaniques des centres ner-
veux. — Annales Inst. Pasteur 1898,
p. 95.
- JULIO MENDEZ..... 1899 Das serum gegen den Milzbrand. —
Centralbl. f. Bacter 1899, p. 599-608.
- METSCHNIKOV..... 1900 Immunité. XIII^e Congrès International
de Médecine. — Bactériologie et Para-
sitologie, p. n° 11,
- J. NICOLAS ET F. ARLOING... 1900 Essais d'immunisation expérimentale
contre le bacille de Lœffler et ses
toxines par l'injection de serum anti-
diphtérique, — Journal de Physiologie
et de Pathologie générale 1900, p. 167.
- NOCARD... 1895 Sérothérapie dans le tétanos. — Bull.
Académie de Médecine, 22 octobre 1895.

- 1895 Sur la Sérothérapie du tétanos. Essais de traitement préventif. — Gazette des Hôpitaux, nov. 1895, p. 1265.
- 1897 Sérothérapie dans le tétanos. — Congrès de Moscou, Médecine moderne, sept. 1897.
- 1897 Sérothérapie du tétanos. — Recueil de méd. vétérinaire 1897, p. 489.
- OGOTA ET JASUHARA..... 1891 Centralblat f. Bactér. 1891, n° 1.
- PATCHIKOWSKY..... 1896 Recherches expérimentales sur les modifications du serum diphtérique et de la toxine diphtérique, introduite par la voie buccale. — Bolnilznaia Gazetta Botkina 1898, n° 42. — Presse médicale, février 1899, p. 55.
- PÉRINI..... 1896 De l'immunisation à l'aide de substances antitoxiques introduites par la bouche. — Gazetta degli ospitali delli Clinice 1896, n° 56. — Gazette des hôpitaux, juillet 1896, p. 836.
- POTTEVIN..... 1901 Revue d'hygiène publique 1901, p. 3.
- RANSOM..... 1898 Das Schicksal des Tetanusgiftes. — Deutsche méd. Woch., 24 février 1898.
- 1900 Die Injection von Tetanustoxin bezw. Tetanus—Antitoxin in der Subarachnoidealen Raum. — Zeitschr f. physiologie und Chemie 1900, 282.
- 1901 Die Vertheilung von Tetanusgift und Tetanus—Antitoxin in lebenden thierischen Körper. — Berliner kl. Woch. 1901, p. 337 et 376.
- RICHEL..... 1880 Comptes rendus. — Académie des Sciences 1880, p. 33.
- ROUX..... 1894 Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique. — Congrès international, Budapest, octobre 1894. — Semaine médicale 1894, p. 406.

- E. ROUX..... 1894 Sur les sérums antitoxiques. — Ann.
Inst. Past. 1894, p. 724.
- E. ROUX ET L. MARTI., 1894 Contribution à l'étude de la diphtérie
(sérothérapie), — Annales Inst. Pasteur,
sept. 1894, p. 610.
- E. ROUX..... 1888 Immuninité contre le charbon sympto-
matique conférée par des substances
solubles, p. 49.
- ROUX ET CHAMBERLAND... 1898 Annales Inst. Pasteur 1888, p. 405.
- ROUX ET MOREL.... 1898 Tétanos cérébral. — Institut Pasteur 1898,
p. 228.
- ROUX ET VAILLARD. 1893 Contribution à l'étude du tétanos. Pré-
vention et traitement par le sérum
antitoxique. — Annales Inst. Pasteur
1893. p. 94.
- A. SCLAVO..... 1901 Neue experimentelle Untersuchungen
ueber die Heilwirkung des Milz-
brandsserums. — Berliner kl. Woch.,
6 et 13 mai 1901.
- SICARD..... 1900 Les injections sous-arachnoïdiennes et le
liquide céphalo rachidien. Recherches
expérimentales et cliniques. — Th.
Paris 1899-1900. — Gazette hebdo-
madaire. 18 mars 1900. — C. R.
Société de Biologie, nov. 1898.
- 1898 Toxine et antitoxine tétanique par injec-
tions sous-arachnoïdiennes. — C. R.
Soc. de Biologie 1898, p. 1057,
- G. TIZZONI..... 1900 Ricerche Sperimentali sulla Serothérapie
nel tetano. — Riforma medica, 1900-
1901. passim.
- TIZZONI..... 1901 Recherches expérimentales sur la Séro-
thérapie du tétanos. — Policlinique,
15 juillet 1901.

- G. TIZZONI et G. CATTANI. 1891 Sur une méthode de conférer à un animal l'immunité contre le tétanos. — Centrabl. F. Backter., u. Parasit., 16 février 1901.
- 1894 Weitere experimentelle Untersuchungen über die Immunität gegen Tetanus. — Berliner Klin. Woch. n° 49. p. 52. — Décembre 1893. et n° 3, p. 64. — 10 janvier 1894.
- TSUZUKI..... 1901 Beiträge zur Tetanus-antitoxintherapie bei Thieren und beim Menschen. Inaug. dissert. — Marburg, august 1900.
- Arch. internat. de Pharmacodynamie, 1901., p. 19 et 44.
- VAILLARD 1891 Sur les propriétés du sérum des animaux réfractaires au tétanos. — Soc. de Biologie, 6 juin 1891, p. 462.
- 1891 Sur l'immunité contre le tétanos — Soc. de Biologie, 21 février 1891, p. 147.
- 1892 De l'action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanos sur le virus de cette maladie. — Annales Inst. Pasteur, 1892, p. 676,
- 1895 Sur l'emploi du sérum chez les animaux immunisés contre le tétanos. — Acad. des Sciences, 27 mai 1895; Arch. de médecine militaire, octobre 1895.
- 1895 Prophylaxie du tétanos par les injections préventives du sérum antitétanique. Acad. des Sciences, 27 mai 1895.
- II. VALLÉE..... 1899 Les récents travaux sur l'immunisation contre le charbon symptomatique, Revue vétérinaire, 1899, p. 726.

- VIDAL..... 1901 Des sérums en thérapeutique. — Progrès médical, 13 avril 1901.
- VIOLETTE..... 1899 Contribution à l'étude critique du traitement du tétanos par les antitoxines. — Th. Paris, 1899.
- WEILL.... 1899 De la valeur préventive du sérum antidiphtérique. — Th. Paris, 1898.
- WILMS..... Was leistet das Tetanus antitoxin beim Tetanus des Menschen ? München med. Woch. — 1901, p. 213 214.
-

LYON
TYPOGRAPHIE ET LITHOGRAPHIE J. PRUDHOMME
32, cours Gambetta, 32
